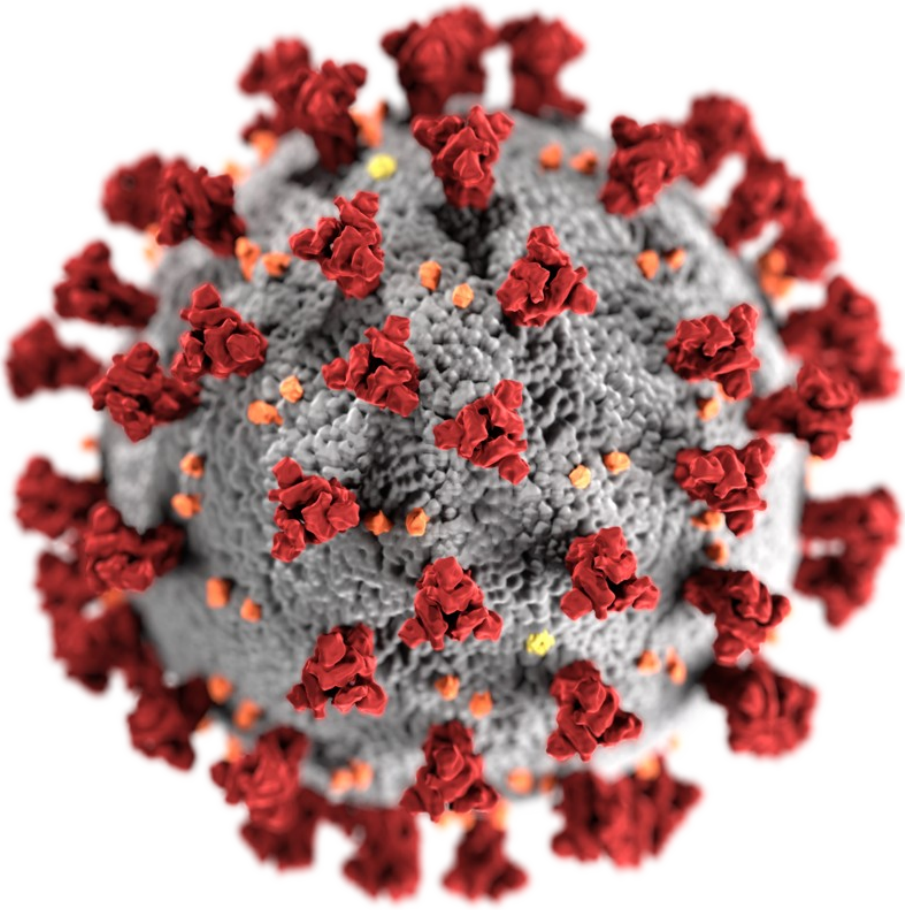
Galati Antonello

COVID-19



ZeroNet

CC BY

Immagine di copertina tratta da Wikipedia

Prefazione:

Ho deciso di creare questo libro unendo tutti gli articoli che ho scritto sul mio blog riguardanti la malattia da COVID-19, in modo che quanto ho fatto in questi anni per capire questa pandemia non vada perso nel caso il mio sito (https://antonellogalati.com) andasse offline per qualunque ragione. Oltre a questo testo tutti questi articoli possono essere già trovati in ZeroTalk Italia++, il forum di discussione in italiano ospitato all'interno della piattaforma P2P ZeroNet! Un'altro sito ospitato da ZeroNet di mia creazione e pensato per il file sharing e la discussione libera (GalactiChan) verrà inoltre utilizzato per la diffusione di questo file PDF in aggiunta al filehosting MEGA.

Questo piccolo libro, più che essere solo un sunto della tematica descritta dal suo titolo, rappresenta l'intero percorso che ho fatto dal 2021 nello studiare questa malattia facendo ricerche bibliografiche nei siti di letteratura scientifica medica (PubMed e preprints); per tale motivo gli articoli qui copiati sono presentati nell'ordine cronologico con cui sono stati scritti e quindi in alcuni casi possono apparire anche in parte contraddittori. Il mio obbietivo con questo testo infatti è anche mostrare come la scienza nel tempo ha svelato (e sta svelando) i misteri dietro questa patologia ed il suo agente eziologico (il coronavirus SARS CoV 2). Nel far questo ho cercato di fare una critica (costruttiva) a come sta evolvendo l'intera letteratura scientifica (l'articolo finale sulla Peer to Peer review è dedicato proprio a questo e si propone come una possibile soluzione). In generale l'intero testo può essere anche visto come una critica a chi oggigiorno vuole imporre una sua verità al mondo scientifico e non, decidendo chi e cosa possa essere pubblicato o debba essere censurato (*Cancel Culture* e *Politicamente Corretto* applicati alla Scienza sono un bene per la Scienza e L'Informazione?)

Questo testo è il secondo creato unendo pezzi del mio blog (come qualcuno mi aveva consigliato di fare in passato) dopo il prontuario farmaceutico. Ho già in programma di scrivere altri testi creati in modo analogo su altri argomenti.

Quest'opera è pubblicata nei termini della Licenza Creative Commons – Attribuzione 4.0 (la stessa licenza utilizzata per tutti i contenuti sul mio blog).

Review sul virus SARS CoV 2 e sulla COVID-19

*Articolo disponibile anche su **ZeroNet**!*

Sui mass media e su internet oggigiorno si sentono diverse opinioni sui vari aspetti tecnici e medici di questo nuovo virus e di questa nuova patologia, opinioni che ovviamente cambiano nel tempo via via che vengono fatte nuove scoperte ma che, purtroppo, in molti casi sono anche spesso “di parte”, cioè volte ad influenzare scelte per ragioni politiche e non scientifiche (ricordate per esempio all’inizio quando la malattia stessa all’inizio fu banalizzata? Anche da virologi esperti…)

Come medico quasi tutti i giorni vengo contattato o sentito per avere un parere sulle questioni più disparate, ma mi sono reso conto che le informazioni diffuse anche dai media “ufficiali” per noi specialisti sono spesso contraddittorie (se non palesemente false dal punto di vista scientifico…ricordate le raccomandazioni sulle mascherine da usare fornite ad inizio epidemia? Quanti medici si sono ammalati per aver indossato una chirurgica al posto di un filtrante davanti ad un paziente infetto come suggerivano alcuni “esperti”?)

Per noi medici dare un consiglio sbagliato ad un paziente o dare opinioni infondate spesso si traduce, quando i fatti veri vengono a galla, in una perdita di fiducia davanti ai nostri assistiti! Ho deciso quindi di andare a revisionare una buona collezione di articoli scientifici a riguardo (ne ho circa un centinaio sulla mia scrivania ora) per vedere cosa si sa al momento sull’argomento. Nei prossimi paragrafi farò un riassunto di tutto quello che ho trovato e, in fondo al testo, metterò le mie opinioni personali che mi sono fatto alla luce di queste letture, cercando di tenerle ben distinte dai fatti descritti in letteratura.

Sull’argomento escono nuovi articoli scientifici praticamente ogni giorno ed io stesso non sono ne un virologo e ne biologo esperto in queste cose (tuttavia alcune basi teoriche sulle cose trattate le ho dal corso di laurea); di conseguenza le cose qui illustrate potrebbero non essere

aggiornate o perfettamente attendibili, vi invito quindi se leggete questo testo a dirmi anche la vostra! 🙂

Inizierò occupandomi della biologia del virus SARS CoV 2, descrivendone la struttura del genoma ed i suoi prodotti (proteine strutturali ed accessorie), quindi descriverò il virus come zoonosi (possibilità di cross-infezione animale-uomo e fra animali) per poi concludere in bellezza con gli argomenti “resistenza ai vaccini” (e loro efficacia contro le varianti) ed “origine del virus”.

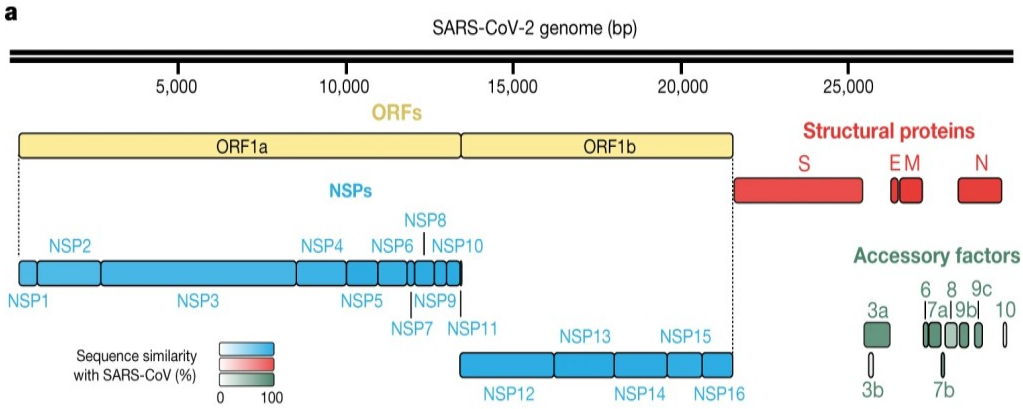
Biologia del virus SARS CoV 2

Genoma:

Il virus SARS CoV 2 è un coronavirus appartenente alla famiglia Betacoronavirus (la stessa del virus SARS del 2001 e del MERS-CoV, con cui condivide buona parte della sequenza). Come tutti questi virus è costituito da un singolo filamento di RNA carico positivamente e da alcune proteine strutturali: Nucleocapside (N), Envelope (E), Membrana (M) e Spike (S); quest’ultima proteina è responsabile dell’adesione alle cellule dell’ospite tramite il recettore ACE 2 ed è il bersaglio di tutti i vaccini esistenti, che ne inducono la produzione tramite trasfezione di un mRNA specifico nelle cellule dell’ospite mediante vescicole lipidiche (Pfizer e Moderna) o un altro virus (AstraZeneca, J&J, Sputnik) oppure tramite un virus SARS-CoV 2 vivo attenuato (quest’ultimo tipo di vaccini sviluppato dai cinesi sembrerebbe meno efficace e non è disponibile in Italia)

Il genoma virale se copiato integralmente dalla cellula ospite può essere incorporato in nuovi virioni, tuttavia più spesso solo porzioni del genoma sono trascritte in filamenti di RNA antisenso che sono poi convertiti nelle singole proteine virali (strutturali e non) e forse anche in RNA regolatori. Questa trascrizione parziale include sempre gli estremi 5′ e 3′ dell’RNA completo, ma in mezzo incorpora solo l’RNA codificante per il trascritto di interesse, a partire da una sequenza ORF (Open Reading Frame) fino ad un segnale di STOP.

Il genoma del virus SARS-CoV 2 contiene almeno 10 ORF distinte, come evidente nella figura sotto. Qui in seguito ogni ORF sarà trattata separatamente. In letteratura sono descritte tramite metodi bioinformatici numerose ORF “alternative” e ORF che codificano RNA regolatori, che non saranno trattate in questo testo.



Genoma del virus SARS-CoV2 e suoi prodotti, tratto da **qui**

ORF 1:

La prima sequenza ORF costituisce la gran parte del genoma virale e codifica per 2 polipeptidi che vengono in seguito spezzettati da proteasi presenti all’interno della stessa ORF in 16 proteine più piccole chiamate NSP numerate ognuna da un numero da 1 a 16. Ognuno di questi peptidi ha caratteristiche e compiti unici e molti sono indispensabili alla replicazione virale. Questa ORF, oltre a contenere le auto-proteasi già descritte, contiene anche la RNA polimerasi RNA dipendente responsabile della copia e della trascrizione del genoma virale, oltre a numerose proteina regolatrici (Raj et al. 11-12-2020).

Sebbene sia una delle proteine più grandi e più complesse di tutto il genoma è anche una delle meno studiate.

Elenco NSP:

NSP1: inibisce il sistema immunitario dell'ospite e blocca l'apoptosi nelle fasi iniziali dell'infezione per promuovere la replicazione virale

NSP2: blocca la trasmissione dei segnali dentro la cellula infettata

NSP3: facilita la traduzione dell'RNA virale e blocca quella degli mRNA nativi della cellula infettata

NSP4: E' essenziale per la replicazione virale, facilita l'assemblagio dei virioni

NSP5: autoproteasi

NSP6: genera fagolisosomi del reticolo endoplasmatico

NSP7: RNA polimerasi virale non dipendente da primer

NSP8: primasi

NSP9: coinvolta nella replicazione dell'RNA virale, interagisce con NSP8

NSP10: cofattore di NSP 16 e 14

NSP 11: essenziale per la replicazione virale

NSP12: RNA polimerasi, duplica il genoma virale

NSP13: RNA elicasi ed RNAsi

NSP14:metiltransferasi ed esoribonucleasi

NSP15: uridinasi ed esoribonucleasi

NSP16: 2-o-metiltransferasi, essenziale per il capping degli mRNA virali

ORF2 o S:

ORF 2 codifica per la proteina spike, che è composta da 2 subunità, ognuna codificata da una metà di questo gene. La prima interagisce con il recettore ACE2, l'altra provoca la fusione della membrana virale con quella cellulare.

ORF3:

ORF3 codifica per 2 proteine molto simili (a e b) che funzionano come canali ionici. Agiscono nell'assemblamento dei virioni, come antiapoptotico e bloccano il sistema immunitario dell'ospite. E' un gene omologo alle ORF5 ed M di altri coronavirus, che probabilmente hanno un antenato comune. Alcuni sostengono che non tutte le proteine di ORF3 siano espresse dal virus SARS-CoV 2 (Tan et al. 11-11-2020).

ORF4 o E

Costituisce la parete esterna delle particelle virali.

ORF5 o M:

Costituisce la matrice interna delle particelle virali

ORF6:

ORF6 codifica per un potente immunosoppressore che agisce bloccando l'ingresso del complesso JAK-STAT nel nucleo cellulare, ove dovrebbe indurre la trascrizione di geni dipendenti da citochine antivirali come gli interferoni; così facendo il virus devia la risposta infiammatoria verso altri antigeni self e scatena la tempesta citochinica tipica della malattia (Miorin et al. 10-11-2020). Lo stesso gene blocca anche la trascrizione degli mRNA nucleari impedendone l'uscita dal nucleo cellulare e favorendo quindi la trascrizione e traduzione dei trascritti virali (Addetia et al. 3-2021, Kato et al. 13-12-2020). Sono state tentate delle terapie per bloccare l'azione di ORF6, ma non hanno avuto successo sull'uomo (Zhu et al. 2021).

ORF 7:

Codifica per una o più proteine molto simili ad ORF8 e verosimilmente nè condivide un antenato comune (Neches et al. 2-2021). Sembra abbia funzione immunosoppressiva. In alcuni casi questo gene presenta delezioni anche estese, forse correlate con una maggiore trasmissibilità dell'infezione (Panzera et al. 8.12-2020).

ORF8:

E' la proteina accessoria del virus SARS-Cov 2 più studiata. Il gene ORF8 è presente solo nei coronavirus SARS-CoV e MERS-CoV oltre che nel virus SARS-CoV 2, quindi è il più probabile candidato nel dare maggiore virulenza a queste specie virali. Mentre gli altri geni virali sono correlati filogenicamente con un coronavirus del pipistrello, questo gene del virus SARS-Cov 2 sembra essere correlato con un coronavirus del pangolino. Questa proteina agisce come immunosoppressore e blocca inoltre l'azione dei geni MHC, oltre ad essere anche secreta fuori dalla cellula. (Hassan et al. 2021). Oltre a ciò questa proteina sembra mutare piuttosto rapidamente (Flower et al. 2020), mutazioni differenti di questo gene sono state registrate durante i primi mesi della pandemia (probabilmente per garantire una maggiore adattabilità del virus, Alkhansa et al. 2021) e differenti mutazioni caratterizzano anche diverse varianti note per la loro maggiore aggressività (Hussain et al. 2021, nella variante B1.1.7 la proteina diventa un dimero per la comparsa al centro del trascritto di un codone di stop)

ORF 9 ed N

Questa ORF codifica per la proteina del nucleocapside (N) e probabilmente anche per altre proteine regolatrici. La proteina N interagisce con L'RNA virale influenzandone l'espressione genica ed inoltre aumenta l'infettività del virus (Mishra et al. 4-2021). Le proteine regolatrici codificate da questa ORF probabilmente agiscono a livello mitocondriale come immunosoppressori: ORF9b agisce inibendo il signalosoma MAVs (Michel et al. 2020).

ORF10

Questa proteina sembra derivare anch'essa dal coronavirus del pangolino, ma non ha omologhi noti in natura (è specifica del virus SARS CoV 2), tanto che alcuni mettano anche in dubbio che questa ORF sia tradotta, anche perchè spesso è deleta (Pancer et al. 2020). Tale ORF tuttavia sembra mutare (Hassan et al. 9-6-2020) e per questo potrebbe essere implicata nell'adattamento del virus all'ospite (in molti articoli qui citati sono descritte mutazioni che rendono il virus meno patogeno e che sono quindi implicate in una maggiore infettività degli asintomatici, mentre la piena funzionalità dei geni immunosoppressori è correlata con le forme più severe di malattia). Questa ORF sembra contenere al suo interno 11 epitopi specifici per i linfociti T citotossici, che potrebbero essere impiegati dal virus per deviare la risposta immunitaria dell'ospite (Hassan et al. 16-4-2021)

COVID-19 come zoonosi

La struttura del genoma virale descritta nei paragrafi precedenti è correlata filogenicamente con altri coronavirus che infettano sia il pipistrello sia il pangolino; è probabile che un evento di ricombinazione fra questi 2 virus animali ha portato poi alla nascita del coronavirus SARS-CoV 2 che è in grado di infettare l'uomo (Makarenkov et al. 2021); non stupisce quindi che il SARS CoV 2 sia in grado di infettare anche altri animali che esprimano il recettore ACE2 a livello delle vie aeree. In particolare in letteratura è descritto un ceppo virale che dall'uomo e passato al visone ed è ritornato all'uomo con delle mutazione aggiuntive in Danimarca (la cosa è stata descritta anche dai mass media ed ha portato all'eradicazione dei visoni in Danimarca per debellare questa variante). Al momento il visone è l'unico animale in grado di ritrasmettere con certezza il virus all'uomo, tuttavia sono descritti casi in cui gli umani hanno contagiato gatti, cani e altri animali da allevamento e degli zoo senza che l'infezione possa con certezza tornare all'uomo (maggiori sospetti si hanno con i felini, in particolare i gatti) Gli autori dello studio si dicono anche preoccupati del contenimento dell'infezione fra gli animali selvatici, in particolari fra i visoni selvatici che possono interagire con quelli allevati fuggiti, costituendo un reservoir per il virus e dandogli maggiori opportunità di

mutazione. Sharun et al. 19-4-2021. Sono stati anche descritti casi di trasmissione fra leone e leone dati dalla variante indiana in uno zoo in india (in tali casi il virus nei leoni il virus sembra anche presentare mutazioni della proteina spike. Mishra et al 2-6-2021).

Mutazioni del virus SARS CoV 2

Le principali varianti di interesse del virus (inglese, sudafricana, sudamericana ed indiana) sono definite da mutazioni della proteina spike che garantiscono al patogeno maggiore infettività e resistenza ai vaccini, tuttavia anche le restanti porzioni del genoma subiscono mutazioni e delezioni, tanto se non più spesso della proteina spike. In particolare sono state descritte mutazioni a carico di ORF8, ORF7, (vedi articoli citati in precedenza), ORF6 (Quéromès et al. 15-9-2021), ORF 1 e ORF 3 (Velazquez-Salinas et al. 10-2020). Le stesse varianti sono inoltre caratterizzate anche da differenti mutazioni a carico della proteina spike, che ne definiscono numerose sottovarianti. Esistono diversi sottotipi di variante indiana in diverse regioni del paese (Yadav et al. 2021) e all'interno della stessa regione (Nilgiriwala et al. 15-4-2021) e tali sottovarianti presentano numerose mutazioni a carico delle proteine regolatrici (Biswas et al. 3-2021). Oltre a questo la variante indiana è associata a una forma di rinosinusite micotica invasiva chiamata mucormicosi che richiede terapie antifungigne pesanti e chirurgiche per guarire (asportazione dei tessuti infetti, anche a volte i bulbi oculari). Tale patologia di norma colpisce i pazienti immunodepressi, diabetici ed in terapia cortisonica (il cortisone utilizzato nelle trattamento delle forme severe di COVID-19. Ismaiel et al. 14-5-2021, Sen et al. 2-2021) . Alcuni autori sostengono apertamente che il virus usa le mutazioni per adattarsi all'ospite e resistere ai trattamenti terapeutici (Patro et al. 30-5-2021).

Resistenza ai vaccini

Numerosi studi sono stati fatti per correlare le varianti del virus con la possibile resistenza ai vaccini. Al momento, come più volte detto anche dai mass media, sembrerebbe che due dosi di vaccino proteggano adeguatamente da tutte le varianti, tuttavia l'efficacia degli anticorpi tende a calare anche di parecchio con le nuove varianti (Chen et al. 5-5-2021), in particolare quella indiana che sembra resistere ad una sola dose di vaccino, come dimostrato dal picco epidemico in corso in molti paesi (Callaway 22-6-2021, Mlcochova et al. 28-6-2021, Sheikh et al. 26-6-2021). Pubblicazioni a riguardo sono presenti per il vaccino Pfizer (Lustig et al. 1-6-2021) e quello AstraZeneca (Bauer et al. 2021), inoltre il trial di approvazione del vaccino a mRNA CureVac è recentemente fallito, secondo gli autori anche a causa della comparsa delle varianti (Dolgin 18-6-2021)

"Origine del virus"

Dalla letteratura già citata si può dedurre che il coronavirus SARS CoV 2 sia nato probabilmente da un evento di ricombinazione (mescolamento) fra il genoma di un coronavirus di un pipistrello con uno del pangolino. In natura tali eventi non sono poi così rari, quindi per il principio del Rasoio di Occam (l'ipotesi più semplice tendenzialmente è quella corretta) e secondo quanto detto dalla commissione apposita dell'OMS, l'origine naturale della malattia è l'ipotesi più attendibile; tuttavia non mancano ipotesi "alternative" ed uno degli scienziati che hanno sostenuto l'ipotesi che il virus sia nato nel laboratorio di Wuhan (che faceva anche ricerche sul coronavirus dei pipistrelli) ha pubblicato recentemente un articolo (Bloom 18-6-2021) in cui sostiene di aver recuperato delle sequenze cancellate da un archivio pubblico rilasciate da ricercatori cinesi all 'inizio dellì'epidemia a Wuhan (Wang et al. 2020). Dall'analisi filogenetica di queste sequenze incomplete Bloom sostiene che l'ipotesi che il virus sia originato dal mercato del pesce di Wuhan è assolutamente inattendibile in quanto il virus trovato nel mercato sembra molto più mutato ed "anziano" delle sequenze da lui rinvenute, che quindi erano diffuse a Wuhan già da molto più tempo; sostenendo neanche troppo velatamente che tali sequenze siano state cancellate di proposito dagli scienziati cinesi e senza neanche un valido

motivo scientifico (l'articolo che ne parla è ancora disponibile online invariato nei contenuti). La Cina inoltre anche in occasione della SARS nel 2001 aveva nascosto molte informazioni ed è notoriamente inaffidabile oltre che uno stato dittatoriale. Questi dati, secondo l'autore, se non sostengono l'ipotesi di un "virus uscito da un laboratorio" quantomeno dovrebbero invogliare gli enti scientifici a maggiore trasparenza (i ricercatori hanno fatto cancellare le sequenze dall'archivio pubblico con sede in USA adducendo di volerle caricarle in un secondo archivio, cosa che peraltro non è stata fatta). Inoltre all'inizio del 2020 il Partito Comunista Cinese ha iniziato un maggiore controllo sulle pubblicazioni relative alla COVID-19, proprio nei mesi in cui le sequenze in oggetto sembrerebbero essere state rimosse dall'archivio pubblico. C'è da dire che gli archivi pubblici hanno ritirato nel tempo dalla disponibilità pubblica su richiesta degli autori numerose altre raccolte di sequenze, anche di ricercatori americani.

Opinioni personali:

Come già detto in precedenza a fine relazione ora tratterò le domande più comuni a riguardo della COVID-19 alla luce delle informazioni che ho raccolto, dalla letteratura e delle mie personali conoscenze ed opinioni. Fatemi sapere la vostra a riguardo nei commenti.

1)I vaccini sono efficaci contro le varianti del virus?

R: Al momento due dosi di vaccino sembrerebbero garantire una buona immunizzazione, tuttavia dalla letteratura emerge anche una tendenza del virus ad adattarsi agli ospiti ed alle terapie che cambiano (sappiamo inoltre pochissimo e stiamo analizzando poco il funzionamento delle proteine accessorie ad azione immunosoppressiva; a mio parere non è da escludere che la differente virulenza delle varianti, la diversa resistenza ai vaccini ed i casi di mucor da variante delta siano correlabili anche a mutazioni di queste proteine). Differenti mutazioni vengono scoperte ogni giorno e numerose varianti sembrano mostrare un' incrementata resistenza. Secondo me nessuno ha la sfera di cristallo per predire come in futuro evolverà questo nuovo patogeno, ma non si può escludere che siano necessari dei richiami per garantire immunità contro le varianti che già sono presenti e che potrebbero ulteriormente

evolversi per diventare resistenti anche a due dosi di vaccino (il vaccino AstraZeneca è nato monodose…). Per tale ragione starei attento a dare troppa sicurezza a riguardo al pubblico, il rischio infatti è quello di far perdere poi fiducia nei vaccini se le cose andassero male. Al momento i vaccini proteggono bene, quindi è giusto proseguire speditamente la campagna vaccinale ed anche imporre obblighi per categorie a rischio come operatori sanitari ed insegnanti che sono veicolo di infezione importante se si infettano. La priorità deve essere al momento l'immunizzazione più rapida possibile di tutta la popolazione mondiale e anche la sorveglianza attenta di possibili reservoir animali! (l'infettività negli animali sembra variare con le varianti del virus, inoltre il passagio animale-uomo può portare ad altri pericolosi eventi di ricombinazione). Alcuni animali come i felini possono poi diventare veicolo importante di infezione se il virus imparasse a sfruttarli per trasmettere l'infezione all'uomo (in particolar modo i gatti sono incontrollabili da questo punto di vista e rischierebbero l'abbandono per paura da parte dei padroni) E' quindi necessario vaccinare rapidamente anche la fauna domestica e selvatica, cosa che non si sta facendo! Per far questo la pur enorme macchina industriale messa in moto dalle case farmaceutiche produttrici di vaccini è assolutamente insufficiente (l'italia sominstra attualmente 500.000 dosi al giorno, per immunizzare tutti con 2 dosi servirebbero con questo ritmo 160 giorni, in realtà meno se si escludono i già vaccinati! Il tempo a nostra disposizione per contrastare la variante delta purtroppo è molto meno!) e dovrebbe essere rinforzata con una cessione dei brevetti o perlomeno una più flessibile gestione dele licenze! (maggiore delega ad aziende terze). Questo fra l'altro creerebbe anche preziosi posti di lavoro!

2) Quanto durerà ancora tutto questo?

R: Purtroppo credo ancora a lungo, anche perchè altri germi pandemici sono in circolazione fra noi anche da millenni (HIV, influenza H1N1, morbillo, TBC, ecc…) e non credo che il SARS CoV 2 sarà diverso (Il SARS CoV 1 e' stato fermato grazie alla sua elevata letalità che lo rendeva facile da individuare). Credo fermamente che questa sia una guerra! In guerra tutta la macchina industriale di un paese viene convertita agli interessi bellici…e qui credo che tutti dobbiamo fare un

enorme sforzo analogo deviando risorse dai settori inutilizzati o sottoutilizzati (es. turismo, intrattenimento collettivo e tessile) al'industria farmaceutica, di produzione di DPI, all'informatica (servizi a distanza per scuola e lavoro) ed alla garanzia dei servizi di base (sanità, scuola, ricerca scientifica sul COVID e non, formazione dei lavoratori nei settori di interesse per l'emergenza, sicurezza, produzione di cibo e beni di prima necessità che NON vanno delegati troppo ad industrie estere!). BIsogna finirla di dare sussidi a pioggia e bisogna iniziare a cambiare TUTTI il nostro modo di lavorare! Se non inizieremo SUBITO a fare questo a brevissimo assisteremo ad una terribile macelleria sociale!

3) Il SARS CoV 2 è nato in un laboratorio?

R: Questo è uno dei virus più complessi in grado di infettare l'uomo (è uno dei genomi più grandi) ed ha un complesso meccanismo d'azione, quindi nessuno può averlo creato da zero! Al netto del Rasoio di Occam (l'ipotesi più semplice è tendenzialmente quella vera, quindi "l'origine naturale" è l'ipotesi vera dato che i virus notoriamente ricombinano anche da soli) l'ipotesi del "complotto" un po' più attendibile potrebbe essere una ricombinazione fra virus animali indotta artificialmente. La domanda è: "A che scopo?" Perchè la Cina o qualunque altro stato dovrebbe creare un virus come questo e perlopiù rilasciarlo nel suo territorio? (anche rilasciandolo in territorio "nemico" un virus del genere di sicuro ti colpirebbe comunque!) L'unica motivazione possibile è indurre una catastrofe sociale come quella che stiamo vedendo (Il SARS CoV 2 è un virus meno letale dei suoi predecessori… da molti asintomatici quindi è perfetto per essere allo stesso tempo "banalizzato" e al contempo distruggere le vite ed il tessuto sociale di un paese colpito, specie i paesi capitalisti che sono abitati da persone ultracompetitive e tendenzialmente egoiste, inducendo anche sfiducia nelle istituzioni e rafforzando l'individualismo ed il menefreghismo umano).

4) La COVID-19 come cambierà la società?

Dalle catastrofi come questa nella storia non è mai nato nulla di buono… e a ben guardare la lotta contro i NoVax ad esempio potrebbe trasformarsi in una “dittatura dell’informazione” (fatta da gente che ha ben dimostrato anche di “spararle grosse” pur di tutelare i propri interessi) anche enfatizzata dall’isolamento da lockdown e nei fatti in futuro magari non diversa da quella cinese dove lo Stato o le grosse aziende (social network) hanno il pieno controllo del flusso di informazioni! (vedi il caso **Cambridge Analytica**, ma anche le **bolle di filtraggio**, i nuovi “**caporali**” come Uber, servizi di delivery, youtube ed altri siti di creators, che hanno tutta l’intenzione di usare il web come forma repressiva dei lavoratori inquadrati come finte p. IVA autonome ma in realtà dipendenti dalle loro piattaforme!). Iniziative censorie verso il web sono anche in atto da partiti (finti) di sinistra che pur di fermare la libertà di espressione sul web non battono ciglio a creare leggi censorie o utilizzabili tramite exploit a tal fine come il **DDL Zan** (che formalmente protegge da atti di omofobia, transfobia, misoginia e abilismo, ma che in realtà porterà solo ad una pioggia infinita di cause in tribunale contro ragazzini che dicono qualche battuta di troppo o dissidenti dal “politically correct” in rete lasciando i veri fascisti agire indisturbati!) La **Cancel Culture** (censura preventiva contro le shitstorm… che decreti come questo dovrebbero rendere illecite 😀) è già qui… questa parte dovrebbe attirare commenti a questo post! 😀)

Bibliografia:

ORF 1:

Raj et al 2020. Analysis of non-structural proteins, NSPs of SARS-CoV-2 as targets for computational drug designing.

ORF 3:

Tan et al 2020. UNification of the M/ORF3-related proteins points to a diversified role for ion conductance in pathogenesis of coronaviruses and other nidoviruses.

ORF6:

Miorin et al 2020. SARS-CoV 2 ORF6 hijacks Nup8 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signal.

Addetia et al. 2021. SARS CoV 2 ORF6 distrupt bidirectional nucleocytoplasmatic transport through interaction with Rae 1 and Nup 98

Kato et al. 2020. Overexpression of SARS CoV 2 protein ORF6 dislocates RAE1 and Nup 98 from the nuclear pore complex

Zhu et al. 2021. Functional analysis of SARS CoV 2 protein in drosophila identifies ORF6-induced pathogenic effect with selenexor as an effective treatment.

ORF7:

Neches et al. 2021. Atypical Divergence of SARS-CoV 2 ORF8 from ORF7a within the coronavirus lineage suggest potential stealthy viral strategies in immune evasion.

Panzera et al. 2020. A deletion in SARS CoV 2 ORF7 identified in COVID-19 outbreak in Uruguay.

ORF8:

Hassan et al. 2021. An unique view of SARS-CoV 2 through the lens of ORF8 protein.

Flower et al. 2020. Structure of SARS CoV 2 ORF8, a rapidly evolving immune evasion protein.

Alkhansa et al. 2021. Mutational analysis of SARS CoV 2 ORG8 during six months of COVID-19 pandemic

Hussain et al. 2021. Immunoinformatic analysis of structural and epitope variations in the spike and ORF8 proteins of SARS CoV 2/B1.1.7

ORF 9:

Mishra et al. 2021. SARS CoV 2 nucleoprotein enhances the infectivity of lentiviral spike particles.

Michel et al. 2020. Characterization of accessory genes in coronavirus genomes.

ORF 10:

Pancer et al. 2020. The SARS-CoV 2 ORF10 is not essential in vitro or in vivo in humans

Hassan et al 2020. Rare mutations in the accessory proteins ORF6, ORF7b and ORF10 of the SARS COv 2 genomes

Hassan et al. 2021. Notable sequence homology of the ORF10 protein instrospect the architecture of SARS CoV 2.

COVID come zoonosi:

Makarenkov et al. 2021. Horizontal gene transfer and recombination analysis of SARS CoV 2 genes helps discover its close relatives and shed light on its origin.

Sharun et al. 2021. SARS CoV 2 in animals: potential for unknown reservoir host and public health implications

Mishra et al. 2021. Natural infection of SARS-CoV-2 delta variant in Asiatic lions (Panthera leo persica) in India

Mutazioni del virus SARS CoV 2:

Quéromès et al. 2020. Characterization of SARS CoV 2 ORF6 deletion variants detected in a nosocomial cluster during routine genomic sourveillance, Lyon, France.

Valazques-Salinas et al- 2020. Positive selection of ORF1ab, ORF3a and ORF8 genes drives the early evolutionary trends of SARS CoV 2 during the 2020 COVID-19 pandemic

Yadav et al. 2021. An epidemiological analysis of SARS CoV 2 genomic sequences from different regions in India.

Nilgiriwala et al. 2021. Genome sequences of five SARS CoV 2 variants from Mumbai, India, obtained by nanopore Sequencing.

Biswas et al. 2021. Structural and drug screening analysis of the non-structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 virus extracted from indian coronavirus disease 2019 patients.

Ismaiel et al. 2021. The impact of COVID-19 outbreak on the incidence of acute invasive fungal rhinosinusitis.

Sen et al. 2021. Mucor in viral land: a tale of two pathogens

Patro et al. 2021. The evolving proteome of SARS CoV 2 predominantly uses mutation combination strategy for survival.

Resistenza ai vaccini

Chen et al. 2021. Comprehensive mapping of neutralizing antibodies against SARS CoV 2 variants induced by natural infection or vaccination.

Callaway 2021. Delta coronavirus variants: scientists brace for impact

Mlcochova et al. 2021. SARS CoV 2 B.1.6.17.2 delta variant emergence and vaccine breakthrough

Sheikh et al. 2021. SARS CoV 2 delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness.

Lustig et al. 2021. Neutralizing capacity against delta (B.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel.

Bauer et al. 2021. AZD1222-induced neutralizing antibody activity against SARS CoV 2 Delta VOC.

Dolgin 2021. CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challanges.

“Origine del virus”

Blom 2021. Recovery of deleted deep sequencing data sheds more light on the early Wuhan SARS CoV 2 epidemic

Wang et al. 2020. Nanopore targeted sequencing for the accurate and comprehensive detection of SARS CoV 2 and other respiratory viruses

COVID-19: Domande e risposte!

Articolo disponibile anche su **ZeroTalkItalia++**!

Dopo aver pubblicato la **review sul virus SARS CoV 2** ho ricevuto da molti miei lettori un sacco di domande a riguardo della COVID-19 e dei vaccini che prevengono questa malattia attualmente disponibili. L'articolo che avevo scritto in precedenza era un approfondimento sul virus più che sulla malattia, motivo per cui ho ritenuto opportuno scrivere un nuovo articolo dedicato specificatamente alla clinica della COVID-19. Rispetto allo scritto precedente questa volta l'articolo è dedicato ad un lettore non esperto dell'argomento, motivo per cui ho deciso di strutturare questa spiegazione in FAQ (Domande e risposte) formulate in modo netto, con una risposta netta e con un rimando ad approfondimenti ed alle fonti bibliografiche nelle righe successive (l'approccio utilizzato la volta scorsa si è rivelato troppo dispersivo. Ad ogni modo anche adesso verranno ben distinte le opinioni personali dai risultati degli studi sia nella formulazione delle FAQ sia nella loro spiegazione approfondita). Cercherò di utilizzare anche un linguaggio più semplice, comunque se avete dubbi non avete che da chiedere nei commenti 🙂. Oltre all'argomento vaccini verranno affrontati anche molti altri aspetti spesso fonti di dubbi, ed approfonditi con nuove fonti gli argomenti già discussi la volta scorsa come le varianti del virus, l'infezione degli animali e l' "origine del virus" (molta bibliografia a riguardo è stata pubblicata recentemente, inoltre stavolta ho fatto ricerche in letteratura molto più particolareggiata)

Iniziamo con quella che forse è la domanda più controversa… 😀

DEVO VACCINARMI CONTRO LA COVID-19?

La risposta è **SI!!!**

Non lo dico solo perchè se dicessi il contrario mi radierebbero dall'albo… ma anche perchè è un dato obbiettivo che grazie alla vaccinazione in questi ultimi mesi non stiamo avendo l'ondata di ricoveri in ospedale che abbiamo avuto nelle scorse ondate! TUTTI gli studi di approvazione di tutti i vaccini approvati dimostrano infatti in maniera INEQUIVOCABILE che la vaccinazione PROTEGGE dalla malattia SINTOMATICA! (gli studi di approvazione generalmente non hanno previsto tamponi nel follow-up, sappiamo quindi poco sulla protezione dalla malattia asintomatica, ma probabilmente gli asintomatici vengono ridotti di numero ma con meno efficacia rispetto a quanto dichiarato nei risultati degli studi). Vaccinarsi quindi non solo protegge noi stessi (il virus uccide anche i giovani… ho personalmente fatto ricoverare diversi 30-40-50 enni in ospedale per COVID) ma anche le persone vulnerabili che ci stanno intorno!

QUANTO SONO EFFICACI E SICURI I VACCINI A MRNA (PFIZER E MODERNA)?

Sono MOLTO efficaci nel proteggere dalla malattia SINTOMATICA e gli effetti collaterali finora rilevati sono rarissimi (i più importanti sono alcuni casi di miocardite. Ad ogni modo e' molto più rischioso prendersi il COVID che vaccinarsi)

E' chiaramente impossibile dire se ci saranno effetti a lungo termine con certezza perchè sono farmaci NUOVI (non diversi da un sacco di altri farmaci nuovi che assumiamo spesso inconsapevolmente come nuovi antipertensivi, antinfiammatori, ecc..), tuttavia i vaccini a mRNA sono in studio da decenni per molte altre malattie e non hanno mai dato grossi problemi, motivo per cui si può stare ragionevolmente tranquilli! Parleremo dopo più in dettaglio di questi studi riformulando questa FAQ in modo più specifico. Sono stati segnalati alcuni casi rarissimi di miocardite (infiammazione del cuore) correlati all'utilizzo dei vaccini ad mRNA, tuttavia la protezione offerta dal vaccino contro la COVID-19 porta ad un rischio molto minore di morte o danno rispetto al rischio dato dal vaccino (Gargano et al. 2021)

Studi di approvazione del vaccino Pfizer (Polack et al. 2020) e del vaccino Moderna (Baden et al. 2020).

QUANTO È EFFICACE E SICURO IL VACCINO ASTRAZENECA?

Il vaccino AstraZeneca è anch'esso sicurissimo (gli effetti collaterali anche in questo caso rarissimi ed il rischio di trombosi, se presente, è estremamente basso. Il rischio di trombosi con i vaccini COVID lo studieremo meglio in una prossima FAQ). L'efficacia sulla malattia SINTOMATICA del vaccino AstraZeneca con doppia dose è solo di poco inferiore ai vaccini ad mRNA.

Il vaccino AstraZeneca ha purtroppo patito un trial di approvazione non condotto benissimo che ha definito male a priori sia la dose da somministrare sia la popolazione target che comprendeva pochi soggetti anziani. Anche leggere l'articolo a riguardo è stato difficile…è molto contorto e dedurre dati anche basilari come il numero totale di soggetti testati è stato un incubo (Voysey et al. 2020). Un secondo studio è stato infatti necessario per confermare l'utilità del vaccino nei soggetti più anziani (Ramasamy et al. 2020). Purtroppo questi fatti hanno anche contribuito a suscitare sfiducia in questo vaccino nell'opinione pubblica (aggiungo io: anche tramite propaganda mirata al discredito fatta da aziende concorrenti)

QUANTO E' EFFICACE E SICURO IL VACCINO JOHNSON&JOHNSON (J&J)?

Il vaccino J&J presenta un'efficacia sulla malattia SINTOMATICA ed effetti collaterali simili al vaccino AstraZeneca somministrato a singola dose (è realizzato anche lui con la tecnologia a vettore virale).

A mio parere il fatto di renderlo monodose è stata solo una scelta di marketing, anche se non ho trovato studi per dimostrarlo direttamente (ma questa cosa si può dedurre confrontando i risultati dei due studi). C'è chi ha pensato di somministrarlo in **doppia dose contro le varianti**.

Studio di approvazione vaccino J&J (Gray et al. 2020).

QUANTO È EFFICACE E SICURO IL VACCINO SPUTNIK?

Il vaccino Sputnik a detta di un grosso studio pubblicato su una rivista scientifica inglese prestigiosa (The Lancet) presenta sulla carta un'efficacia comparabile ai vaccini ad mRNA e comunque leggermente superiore ai vaccini AstraZeneca e Johnson, con effetti collaterali rarissimi anche in questo caso e simili agli altri vaccini a vettore virale.

L'efficacia sulla malattia SINTOMATICA un po' più elevata delle 2 dosi di AstraZeneca probabilmente è dovuta al fatto che Sputnik è composto in realtà da due vaccini diversi per prima e seconda dose (usando vettori virali diversi si impedisce la neutralizzazione della seconda dose prodotta da anticorpi che si creano contro il vettore virale dopo la somministrazione della prima dose, vedremo meglio questo aspetto dei vaccini a vettore virale in una FAQ successiva).

Trial di approvazione del vaccino Sputnik (Lagunov et al. 2020)

L'agenzia del farmaco brasiliana ha segnalato presunti errori nei processi di produzione di questo vaccino con tracce anche di virus replicante al suo interno; tuttavia questi dati sono riportati solo in alcune slide in portoghese ed in un **articolo su blog** di un noto ricercatore inglese; a riguardo manca una pubblicazione scientifica peer-reviewed o anche solo preprint a validazione di questi dati (inoltre il governo brasiliano è attualmente filostatunitense, in palese conflitto di interessi).

LA VACCINAZIONE ETEROLOGA ASTRAZENECA + PFIZER È EFFICACE E SICURA?

Dato che il vaccino AstraZeneca ha subito successive limitazioni (sia per presunti effetti collaterali sia SOPRATTUTTO per motivi di marketing e politici) è stato effettuato uno studio che utilizza il vaccino Pfizer come richiamo al posto della seconda dose di AstraZeneca (Martins et al. 2021); tale studio, seppur effettuato con numeri molto più bassi rispetto ai trial già citati, mostra che la combinazione eterologa è più efficace delle due dosi di AstraZeneca, probabilmente anche grazie al differente profilo antigenico fra i due vaccini per cause simili a quelle già descritte per Sputnik.

C’è tuttavia da domandarsi se è corretto fidarsi di uno studio fatto con numeri molto più bassi rispetto a quanto fatto con la vaccinazione omologa, anche in virtù che gli effetti collaterali lamentati per AstraZeneca se presenti sono estremamente rari ed in parte anche descritti per i vaccini a mRNA, come vedremo dopo.

E’ VERO CHE I VACCINI ASTRAZENECA E J&J SONO ASSOCIATI AD UN AUMENTATO RISCHIO DI TROMBOSI? I VACCINI A MRNA INVECE?

Un probabile (non tutti sono daccordo) e rarissimo aumentato rischio di trombosi è descritto solo per i vaccini a vettore virale (Cari et al. 2021). Rari casi sono tuttavia anche stati indicati con i vaccini ad mRNA. Il rischio di trombosi da COVID-19 e’ invece un’importante causa di morte nei malati gravi di questa malattia

Questa sindrome da ipercoagulabilità sembra mimare la **Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi** (Dinah et al. 2021) ma il meccanismo patogenetico attualmente è sconosciuto e di sicuro non implica l’azione degli anticorpi diretti contro la proteina spike (Greinacher et al. 2021).

I VACCINI ATTUALMENTE DISPONIBILI SONO EFFICACI CONTRO LE VARIANTI DEL VIRUS?

La variante attualmente più diffusa nel mondo è la variante delta, che mostra moderata resistenza ai vaccini, motivo per cui è necessario somministrarne due dosi per fornire una protezione adeguata (Bernal et al. 2021). Il vaccino AstraZeneca sembra non fornire protezione contro la variante sudafricana (Baillie et al. 2021). E’ probabile inoltre che i vaccini attualmente disponibili siano meno efficaci di quanto era dimostrato nei primi trial.

Sono descritti numerosi casi di persone vaccinate attualmente contagiate, con una frequenza superiore a quanto ci si aspettava dai primi dati (Bian et al. 2021), conosco inoltre numerosi colleghi contagiati nonostante piena vaccinazione Pfizer (Baj et al. 2021) e numerose mutazioni della proteina spike sono state descritte in questi soggetti (Farinholt et al. 2021). Le mutazioni della proteina spike inoltre rendono

infettabili i soggetti precedentemente contagiati ed inefficaci anche le terapie con anticorpi monoclonali e plasma iperimmune, oltre a rendere meno sensibili i tamponi antigenici rapidi (Hoffman et al. 2021). L'emergere di nuove varianti sta preoccupando non poco la comunità scientifica che sta proponendo di creare aggiornamenti dai vaccini (Bian et al. 2021).

QUANTO DURA L'IMMUNITÀ DATA DAI VACCINI?

Al momento non c'è una risposta definita, tuttavia gli anticorpi tendono a calare col tempo sia con Pfizer (Favresse et al. 2021) sia con Moderna (Widge et al. 2021), rendendo forse necessario un terzo richiamo (vedi FAQ successiva)

SARÀ NECESSARIO SOMMINISTRARE UNA TERZA DOSE (ANCHE CONTRO LE VARIANTI)?

Una terza dose in teoria (non ci sono attualmente dati) potrebbe far reincrementare il titolo anticorpale e la cosa potrebbe fornire anche una maggiore protezione contro le varianti (un maggior numero di anticorpi meno affini al virus potrebbe comunque riuscire a neutralizzarlo); tuttavia gli esperti per ora ritengono questa mossa meno prioritaria rispetto ad immunizzare più gente possibile per prevenire l'insorgenza di nuove varianti (Mahase 2021) ad eccezione forse di alcune categorie particolarmente vulnerabili (Del Bello et al. 2021).

SARÀ POSSIBILE RAGGIUNGERE L'IMMUNITÀ DI GREGGE?

Uno studio (Liu et al. 2021) sostiene che per raggiungere questo obbiettivo sarà necessario vaccinare la gran parte della popolazione, bambini compresi; inoltre il risultato potrebbe essere compromesso da nuove varianti o dalla nascita di serbatoi animali (vedi FAQ dedicata in seguito)

SI POSSONO SOMMINISTRARE I VACCINI COVID A BAMBINI ED ADOLESCENTI? EFFICACIA ED EFFETTI COLLATERALI IN QUESTE PERSONE?

Al momento non esistono studi pubblicati riguardo la somministrazione di questi vaccini a soggetti con meno di 12 anni, anche se ricerca e governi si stanno muovendo per un'approvazione rapida. Il vaccino Pfizer (Frenk Jr. et al. 2021) ed il Moderna (Ali et al. 2021) sono somministrabili agli adolescenti fino a 12 anni ed in queste persone presentano un incidenza simile agli adulti di effetti collaterali lievi, tuttavia la protezione dall'infezione asintomatica è descritta minore che nell'adulto

E' SICURO VACCINARE I SOGGETTI ANZIANI?

SI! Gli anziani sono una categoria particolarmente suscettibile alla COVID-19, perciò la loro vaccinazione è prioritaria (Solza et al. 2020).

I VACCINI SONO SICURI NELLE DONNE IN GRAVIDANZA ED IN QUELLE CHE ALLATTANO? SONO POSSIBILI EFFETTI SUL FETO O SUL LATTANTE?

La gravidanza è un noto fattore di rischio per trombosi e la COVID-19 è associata sia ad aumentato rischio trombofilico sia ad aumentata mortalità del nascituro e della madre (spesso è stato necessario durante la pandemia indurre il parto nelle madri infette morenti per salvare i bambini), motivo per cui **la vaccinazione delle donne in gravidanza E' PRIORITARIA!** (preferendo i vaccini a mRNA se disponibili, Donders et al. 2021). Non sono documentati rischi per il feto o il lattante dati dal vaccino.

La vaccinazione inoltre consente di trasferire anticorpi contro il virus al bambino durante l'allattamento. E' provato che il virus non può trasmettersi durante la gestazione attraverso la placenta (in quanto non esprime il recettore ACE2) e non passa nel latte materno (Lackey et al. 2020), tuttavia la trasmissione può avvenire comunque tramite contatto con secrezioni infette o droplets.

SONO UN SOGGETTO ALLERGICO. POSSO VACCINARMI?

Le uniche controindicazioni ai vaccini COVID sono una pregressa reazione allergica ad un vaccino COVID della stessa categoria oppure la comprovata ipersensibilità al PEG (Polietilenglicole, contenuto nei vaccini a mRNA) o ai polisorbati (contenuti nei vaccini a vettore virale). **Rinite allergica, asma, allergie a farmaci o alimenti NON sono controindicazioni alla vaccinazione**, tuttavia in tali casi la vaccinazione viene effettuata in ambiente protetto per precauzione e nei casi più gravi può essere richiesta una consulenza allergologica per effettuare test cutanei di ipersensibilità ai componenti descritti sopra (Kim et al. 2021).

Nel caso i test cutanei siano negativi si procede di solito tranquillamente alla vaccinazione. Ad ogni modo il rischio dato da contrarre la COVID è sempre molto maggiore del rischio dato da una possibile reazione allergica ai vaccini. Il PEG ed i polisorbati sono additivi aggiunti comunemente a moltissimi alimenti e farmaci e sono quasi sempre ben tollerali, di solito quando si è allergici a queste sostanze la cosa è nota nella storia clinica del paziente.

IL VACCINO CONTRO L'INFLUENZA STAGIONALE È UTILE ANCHE CONTRO LA COVID-19?

Il vaccino antinfluenzale garantisce secondo uno studio una minima protezione anche contro la COVID-19, ma non deve sostituire i vaccini specifici contro il coronavirus. E' dimostrato che i due vaccini hanno comunque un effetto sinergico ed assieme impediscono di contrarre la coinfezione di virus influenzale e SARS-CoV 2 che è molto più pericolosa della sola COVID-19 (Taghioff et al. 2021)

I VACCINI A MRNA ED A VETTORE VIRALE SONO "NUOVI"? COSA SAPPIAMO DEI LORO EFFETTI A LUNGO TERMINE?

Queste tipologie di vaccini sono studiate in tutto il mondo da più di 20 anni sia per la terapia dei tumori sia di numerose malattie infettive (Schlake et al. 2012, Ura et al. 2014 ad esempio) ed in tutto questo tempo non sono stati documentati gravi effetti collaterali a lungo termine. Il principale problema dei vaccini a vettore virale è sempre stata

la somministrazione ripetuta che tende a renderli inefficaci a causa della produzione di anticorpi contro il vettore, mentre è possibile per i soli vaccini a DNA e a retrovirus l'inserzione nel genoma del paziente (sono comunque tipologie diverse di vaccini rispetto a quelle impiegate per la COVID-19, che usano invece mRNA, un acido nucleico che non può integrarsi nel genoma). La produzione di ceppi replicanti di virus è di norma impedita grazie a stringenti normative e controlli di buona preparazione. I vaccini a mRNA ed a liposomi sono invece sempre stati problematici per quanto riguarda l'efficacia in quanto è difficile fare entrare l'mRNA nelle cellule e l'RNA libero in circolo di solito viene degradato velocemente.

Ovviamente tutti i trial condotti prima della COVID-19 riguardavano pochi pazienti, quindi effetti collaterali molto rari potrebbero essere sfuggiti. Ad ogni modo secondo gli esperti la COVID-19 sta dando grande velocità e risorse allo sviluppo di questi farmaci, cosa che avrà in futuro ripercussioni anche in altri ambiti (Milane et al. 2021). Alcuni Autori raccomandano una maggiore cooperazione fra vari enti pubblici e privati ritenendola necessaria per contrastare efficacemente la COVID-19 (Weitzman et al. 2021)

IL VIRUS È IN GRADO DI DIFFONDERSI FRA GLI ANIMALI SELVATICI?

Nella scorsa review abbiamo visto come numerosi animali siano suscettibili al virus SARS CoV 2 fra cui i visoni (unica specie al momento nota per essere in grado di ritrasmettere il virus all'uomo), i gatti (ed i felini in genere) ed in misura minore i cani e diversi roditori. Questi animali sono utilizzati anche come modello sperimentale per lo studio di farmaci e vaccini. Ulteriori studi hanno purtroppo dimostrato la diffusione sostenuta del virus fra i visoni selvatici lontani dai centri abitati (Gisbert et al. 2021) che quindi attualmente rappresentano un serbatoio per il virus (cosa che può complicare il raggiungimento dell'immunità di gregge). Negli USA è stato rilevato che buona parte dei cervi dalla coda bianca è positiva agli anticorpi contro il virus SARS CoV 2 (Chandler et al. 2021) cosa che fa pensare ad una diffusione sostenuta del virus fra gli animali di questa specie.

CANI E GATTI POSSONO TRASMETTERE IL CORONAVIRUS?

Nella scorsa review abbiamo visto come cani e gatti possano essere infettati da persone malate e come fra i gatti ci sia una minima possibilità di trasmissione del virus, tuttavia un recente studio (Barua et al. 2021) smentisce l'ipotesi che questi animali possano trasmettersi in modo sostenuto il patogeno. Anche entrare in contatto con i loro peli o il loro corpo non sembra trasmettere il contagio (Lauzi et al. 2021).

INSETTI E ZANZARE POSSONO TRASMETTERE IL CORONAVIRUS?

In teoria il recettore ACE2 di molti insetti parassiti è affine in simulazioni al computer con la proteina spike del virus (Lam et al. 2021). E' stato dimostrato che le zanzare NON possono trasmettere il coronavirus mordendo umani e animali in quanto il patogeno viene digerito nel loro apparato digerente (Fortuna et al. 2021), mentre le mosche possono invece trasportarlo in giro anche per 24 ore dopo essere entrate a contatto con un oggetto contaminato (Balaraman et al. 2021).

IL VIRUS PUÒ ADATTARSI AD INFETTARE NUOVI ANIMALI MUTANDO?

E' stato dimostrato in condizioni sperimentali che la variante inglese del virus SARS CoV 2, al contrario del virus originario, è in grado di infettare i topi ed anche di selezionare determinate ulteriori mutazioni in questo processo (Huang et al. 2021).

COSA SAPPIAMO SULLE ORIGINI DEL VIRUS? SI È EVOLUTO NATURALMENTE O È NATO IN LABORATORIO?

La considerazione fatta la volta scorsa rimane valida: secondo il **Rasoio di Occam** la spiegazione più semplice di solito è quella vera; e dato che i coronavirus sono in grado naturalmente di mischiare i propri geni fra ceppi che infettano animali diversi l'evoluzione naturale è l'ipotesi più probabile. Tuttavia ho trovato due studi che potrebbero fornire ulteriori indizi:

Il primo studio (Rahalkar et al. 2020) descrive una piccola epidemia scoppiata in una miniera abbandonata nel 2012 in Cina fra addetti alla pulizia del guano prodotto da pipistrelli. Tali casi erano clinicamente molto simili alla COVID-19 e questi pazienti erano stati seguiti da uno dei massimi virologi cinesi e dall'istituto di virologia di Wuhan senza che il tutto venisse riportato ad enti di controllo come il WHO. Chi ha trovato online questa tesi di specializzazione in un sito cinese vorrebbe saperne di più e magari recuperare i campioni originali di questi pazienti (6 di loro sono morti a causa della misteriosa malattia…forse correlata con la COVID-19 dato che la SARS era debellata già da tempo?)

Un secondo studio (Segreto et al. 2021) non esclude che il virus SARS CoV 2 sia stato creato in laboratorio in quanto l'autrice ritiene improbabile che il *receptor binding domain* tipico del virus del pangolino possa essersi inserito in maniera cosi precisa nella sequenza codificante della spike del virus SARS CoV 2, anche perchè le due specie raramente entrano a contatto, cosa indispensabile per consentire una ricombinazione spontanea (per produrre una ricombinazione due virus di 2 organismi diversi devono infettare contemporaneamente la stessa cellula). Inoltre l'autrice fa notare come i cinesi da anni facciano esperimenti con i coronavirus di pipistrello.

Dopo aver letto questo secondo articolo sono quindi andato su PubMed a cercare articoli riguardo all'utilizzo dei coronavirus come vettori per la produzione di terapie geniche e vaccini e mi sono qui imbattuto in un articolo cinese (Yang et al. 2012) redatto da ricercatori del Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle malattie Virali (CDC China) di Beijing ove viene descritto come è possibile ottenere dei ceppi infettanti le cellule umane tramite modifica della proteina spike e come è anche possibile includere nel genoma geni estranei sostituendoli a quelli non necessari per il funzionamento del virus.

Ho inoltre scoperto che anche altri gruppi di molte altre nazioni, anche occidentali, hanno lavorato a progetti simili (Haan et al. USA, Thiel et al. 2003 Germania, Eriksson et al. 2006 Svizzera).

Un articolo ha addirittura studiato un coronavirus REPLICANTE modificato per legare L'EGFR espresso sulle cellule tumorali per la

terapia del glioblastoma, in grado anche di codificare il gene dell'EGFR da se in modo da amplificare ulteriormente l'infezione (Varheije et al. 2009 Olanda)

Da questi articoli si deducono anche gli ipotetici vantaggi dei vettori a coronavirus

1.Virus "innocui" per l'uomo (almeno fino alla comparsa della SARS nel 2003…)
2.I coronavirus hanno il genoma più esteso fra i virus a RNA conosciuti (cosa che consente anche l'inserimento di geni grandi o di più geni nello stesso vettore)
3.I virus a RNA non si inseriscono nel genoma del paziente
4.consentono di modulare l'espressione genica dei geni inseriti cambiandone la posizione all'interno del genoma e sfruttando diverse ORF (nella precedente review è spiegata la struttura del genoma del virus SARS CoV 2 e dei coronavirus in genere)
In particolare uno studio (Haan et al. 2005, Olanda) ha studiato come cambia la stabilità del genoma virale posizionando i geni estranei in differenti punti del genoma, scoprendo che l'espressione del gene estraneo incrementa inserendolo in posizioni più vicine all'estremo 3′; tuttavia l'inserimento nel contesto di alcune ORF rende il virus instabile e questo tende quindi a perdere il gene estraneo e a lasciare al suo posto una proteina tronca di 10 amminoacidi … curiosamente una cosa molto simile si vede nel genoma del virus SARS CoV 2 ove la ORF 10 sembra non codificare per nessuna proteina nota nei coronavirus, codifica per una sequenza in apparenza casuale di 10 aminoacidi che forse non è nemmeno tradotta ed è spesso deleta in alcune varianti del SARS CoV 2 (vedi precedente review) Inoltre tutto l'estremo 3′ del SARS CoV 2 è correlato filogenicamente con il coronavirus del pangolino, cosa che a mio parere potrebbe far pensare a un esperimento molto simile a quello fatto da questo gruppo di ricerca "finito male". Purtroppo io non sono un esperto di virologia e di biologia molecolare… ma mi piacerebbe sapere se questa ipotesi potrebbe avere un senso.

BIBLIOGRAFIA:

Quanto sono efficaci E SICURI i vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna)?

Gargano et al. 2021. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021

Polack et al. 2020. Safety and efficacy of the BMT162b2 mRNA Covid-19 vaccine

Baden et al. 2020. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine

Quanto è efficace e sicuro il vaccino AstraZeneca?

Voysey et al. 2020. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the UK

Ramasamy et al. 2020. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind,randomized,controlled, phase 2/3 trial

Quanto e' efficace e sicuro il vaccino Johnson&Johnson (J&J)?

Gray et al. 2020. Safety and efficacy of single-dose AD26.COV2.S vaccine against COVID-19

Quanto è efficace e sicuro il vaccino Sputnik?

Lagunov et al 2020. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia

La vaccinazione eterologa AstraZeneca + Pfizer è efficace e sicura?

Martins et al. 2021. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination

E' vero che i vaccini AstraZeneca e J&J sono associati ad un aumentato rischio di trombosi? I vaccini a mRNA invece?

Cari et al. 2021. Blood clots and bleeding events fllowing BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: an analysis of european data

Dinah et al. 2021. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

Greinacher et al. 2021. Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein

I vaccini attualmente disponibili sono efficaci contro le varianti del virus?

Bernal et al. 2021. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B1.617.2 (delta) variant

Baillie et al. 2021. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against the B.1.351 variant

Bian et al. 2021. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies

Baj et al. 2021. Andreina Baj et al. 2021. Symptomatic SARS-CoV-2 infections after full scheduke BNT162b2 vaccination in seropositive healthcare workers: a case series from a single institution

Farinholt et al. 2021.Transmission event of SARS-CoV-2 Delta variant reveals multiple vaccine breakthrough infections

Hoffmann et al. 2021. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination

Quanto dura l'immunità data dai vaccini?

Favresse et al. 2021. Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2

Widge et al. 2021. Durability of Responses after SARS-CoV-2
mRNA-1273 Vaccination

Sarà necessario somministrare una terza dose (anche contro le varianti)?

Mahase 2021. COVID-1: third vaccine dose boost immune response but may not be needed, say researchers

Del Bello et al. 2021. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipient

Sarà possibile raggiungere l'immunità di gregge?

Liu et al. 2021. Herd immunity induced by COVID-19 vaccination programs to suppress epidemics caused by SARS-CoV-2 wild type and variants in China

Si possono somministrare i vaccini COVID a bambini ed adolescenti? Efficacia ed effetti collaterali in queste persone?

Frenk Jr. et al. 2021. Safety, immunogenecity and efficacy of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents

Ali et al. 2021. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents

E' sicuro vaccinare i soggetti anziani?

Solza et al. 2020. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people

I vaccini sono sicuri nelle donne in gravidanza ed in quelle che allattano? Sono possibili effetti sul feto o sul lattante?

Donders et al. 2021. ISIDOG consensus guidelines on COVID-19 vaccination for women before, during and after pregnancy

Lackey et al. 2020. SARS-CoV-2 and human milk: what is the evidence?

Sono un soggetto allergico. Posso vaccinarmi?

Kim et al. 2021. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis and allergic reactions: consensus statements of the KAACI urticaria/angioedema/anaphylaxis working group

Il vaccino contro l'influenza stagionale è utile anche contro la COVID-19?

Taghioff et al. 2021. Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: a retrospective cohort analysis of 74754 patients.

I vaccini a mRNA ed a vettore virale sono "nuovi"? Cosa sappiamo dei loro effetti a lungo termine?

Schlake et al. 2012. Development mRNA-vaccine technologies

Ura et al. 2014. Development in viral vector-based vaccines

Milane et al. 2021. Clinical approval of nanotechnology-based SARS CoV 2 mRNA vaccines: impact on translatonal nanomedicine

Weitzman et al. 2021. SARS CoV 2 mRNA vaccine attitudes as expressed in US FDA public commentary: need for a public-private partnership in a learning immunization system

Il virus è in grado di diffondersi fra gli animali selvatici?

Gisbert et al. 2021. First description of SARS-CoV-2 infection in two feral american mink (Neovison vison) caught in the wild

Chandler et al. 2021. SARS-CoV-2 exposure in wild white-tailed deer (Odocoileus virginianus)

Cani e gatti possono trasmettere il coronavirus?

Barua et al. 2021. Antibodies to SARS CoV 2 in dogs and cats, USA

Lauzi et al. 2021. Do dogs and cats passively carry SARS CoV 2 on hairs and pads?

Insetti e zanzare possono trasmettere il coronavirus?

Lam et al. 2021. Arthropod ectoparasites have potential to bind SARS CoV 2 via ACE

Fortuna et al. 2021. The common european mosquitoes Culex pipiens and Aedes albopictus are unable to transmit SARS CoV 2 after a natural-mimicking challenge with infected blood

Balaraman et al. 2021. Mechanical transmission of SARS CoV 2 by house flies

Il virus può adattarsi ad infettare nuovi animali mutando?

Huang et al. 2021. SARS CoV 2 N501Y variants of concern and their potential transmission by mouse

Cosa sappiamo sulle origini del virus? Si è evoluto naturalmente o è nato in laboratorio?

Rahalkar et al. 2020. Lethal pneumoniia cases in Mojang miners (2012) and the mineshaft could provide important clues to the origin of SARS- CoV 2

Segreto et al. 2021. The genetic structure of SARS CoV 2 does not rule out a laboratory origin

Yang et al. 2012. Progress on development and research of coronavirus based vector

Haan et al. Manipulation of the coronavirus genome using targeted RNA recombination with interspecies chimeric coronaviruses

Thiel et al. 2003. Multigene RNA vector based on coronavirus transcription

Eriksson et al. 2006 Toward a coronavirus-based HIV multigene vaccine

Eriksson et al. Efficient Transduction of dendritic cells using coronavirus-based vectors

Verheije et al. 2009. Coronavirus genetically redirected to the epidermal growth factor receptor exhibit effective antitumor activity against a malignant glioblastoma

Haan et al. 2005 Coronaviruses as vectors: stability of foreign gene expression

COVID-19 e e terza dose di vaccino

Articolo disponibile anche su **ZeroTalk Italia++**

Pochi giorni dopo la scrittura del mio **ultimo articolo** Bar-On et al. hanno pubblicato un interessante studio condotto in Israele dimostrando che la terza somministrazione del vaccino Pfizer è in grado di fornire un aumento della protezione pari a circa 5 volte rispetto alle 2 dosi standard (non ho avuto tempo quindi di leggere questo scritto dato che avevo "congelato" la letteratura in mio possesso a poco tempo prima della sua pubblicazione in preprint in modo da poter raccogliere le idee e scrivere con calma). Lo studio usa una casistica enorme di più di un milione di soggetti dato che il lavoro ha preso in esame quasi tutti i soggetti rivaccinati nel paese e, dimostra come il precedente parere dell'OMS e di vari esperti sull'argomento non sia attendibile. Lo studio evidenzia per quanto riguarda la variante Indiana che la terza dose del vaccino progettato sull'originale virus di Wuhan è ancora in grado di proteggere la popolazione dal rischio di morte e di ospedalizzazione, ma non dimostra che è in grado di proteggere anche dal contagio in quanto anche stavolta i criteri per classificare i soggetti come "malati" sono in prima battuta CLINICI ed in seconda battuta laboratoristici (tamponi). Da questi dati, seppure siano "buone notizie", sta comunque emergendo come il virus, lentamente, stia imparando a resistere ai vaccini attualmente disponibili e sia già in grado di infettare le persone che sono state vaccinate per prima e che quindi tendono a presentare ridotto titolo anticorpale (oltre a ridotta affinità degli anticorpi per la proteina spike dovuta alla variabilità antigenica). Questi dati mostrano quindi che la lotta alla pandemia è una corsa contro il tempo, probabilmente per "vincere" negli anni dovremo creare una macchina organizzativa, di ricerca ed industriale in grado di sviluppare vaccini velocemente contro le nuove varianti e somministrarli in modo rapido (esistono già varianti poco diffuse resistenti ai vaccini in modo completo come la Sudafricana, Baillie et al. 2021) includendo non solo il mondo "sviluppato" ma anche i paesi in via di sviluppo e gli animali (sia domestici sia selvatici). A tal fine valgono le considerazioni etiche già discusse a riguardo nell'articolo precedente (si conferma che serve un deciso cambio di rotta nella gestione delle licenze di produzione e nella collaborazione

pubblico-privato, Weitzman et al. 2021). Se non faremo così è probabile che nel giro di poco avremo periodicamente a che fare con nuove ondate di casi.
Proprio in queste ore sto ultimando l'ultimo lavoro che ho in cantiere da mesi sulla COVID-19, e se riesco conto di procedere alla pubblicazione di questi dati già nella giornata di oggi…stay tuned! 🙂

BIBLIOGRAFIA:

Articolo terza dose:
Bar-On et al. 2021. BNT162b2 vaccine booster dose protection: a nationwide study from Israel
Altri articoli citati:
Baillie et al. 2021. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against the B.1.351 variant
Weitzman et al. 2021. SARS CoV 2 mRNA vaccine attitudes as expressed in US FDA public commentary: need for a public-private partnership in a learning immunization system

“Non c’è 2 senza 3” Revisione critica del servizio di report alla luce della letteratura scientifica sulla terza dose

Articolo disponibile anche su **ZeroTalk Italia++**

Alcuni giorni fa la trasmissione RAI Report condotta da Sigfrido Ranucci ha messo in onda un servizio sulla “terza dose” del vaccino anti-COVID-19 evidenziando quelle critiche che, a suo parere, vanno mosse nei confronti del Comitato Etico-Scientifico, del Governo Draghi e di diverse organizzazioni internazionali riguardo alla gestione della campagna vaccinale ed alla possibilità di somministrare a tutti la terza dose di vaccino a mRNA contro il virus SARS-CoV 2. Durante la trasmissione sono state fatte dichiarazioni a detta di molti discutibili in quanto “NoVax” e da più parti si sono alzati pesanti attacchi contro l’operato del gruppo di Ranucci (in particolare da parte di alcuni **partiti di maggioranza**) il quale ha risposto invitando gli accusatori a guardare il servizio.

Ho personalmente guardato in questi giorni tutto il servizio e ho cercato di farmi un’idea sulle critiche mosse a Ranucci alla luce della letteratura che ho già riassunto nelle precedenti Review fatte su questo sito e di nuove ricerche bibliografiche che ho eseguito ad hoc. In questo articolo analizzerò quindi ogni punto trattato da Ranucci nel suo servizio e citerò la bibliografia a supporto o a sfavore delle affermazioni fatte per stabilire se davvero le affermazioni di Report sono “No Vax” (e quindi meritevoli di censura, come chi accusa la trasmissione propone).

Preciso che dopo aver letto l’articolo del Fatto Quotidiano linkato sopra pensavo che Ranucci avesse enunciato ipotesi tipo “il vaccino causa il 5G e l’autismo”, ma già dopo aver visionato i primi minuti del video mi sono reso conto che il conduttore non ha minimamente detto panzane di questo calibro. Appurato questo ho iniziato quindi un’analisi più approfondita.

” L’IMMUNITÀ GARANTITA DAL VACCINO DURA AL MASSIMO 6 MESI, QUINDI ESTENDERE LA DURATA DEL GREEN PASS AD UN ANNO È UN ERRORE”

AFFERMAZIONE CORRETTA! Che può essere verificata attingendo a diverse fonti bibliografiche che ho già descritto nelle precedenti review:

Favresse et al. hanno descritto da tempo un calo dell’immunità nel tempo data dal vaccino Pfizer

Widge et al. hanno descritto lo stesso dato studiando il vaccino Moderna

Il gruppo israeliano di Bar-On et al. (citato da Report ed oggetto del mio articolo di aggiornamento sulla terza dose di poco tempo fa) ha chiaramente detto che la terza dose è necessaria per mantenere l’immunità nella popolazione vaccinata con uno studio che ha coinvolto TUTTA la popolazione israeliana!

VACCINARE ANCHE I BAMBINI SARÀ NECESSARIO PER RAGGIUNGERE L’IMMUNITÀ DI GREGGE, QUINDI ANCHE I BAMBINI DOVRANNO FARSI SOMMINISTRARE LA TERZA DOSE

NI! per una serie di ragioni:

Sebbene il gruppo di Liu et al. abbia chiaramente detto già da tempo che l’immunità di gregge sarà raggiungibile solo vaccinando tutti, lo studio in questione non tiene conto di due fattori chiave che rendono il raggiungimento dell’immunità di gregge un obbiettivo se non impossibile quantomeno estremamente difficile!

Come ho già detto nella precedente review (che vi invito a rileggere per avere l’elenco completo di questi articoli), gli studi di approvazione dei vaccini anti-COVID hanno analizzato solo la malattia CLINICAMENTE EVIDENTE come END POINT! (quindi i vaccini non escludono la trasmissione degli asintomatici, su cui ci sono pochissimi dati). Lo scopo dei vaccini è infatti impedire i morti, i ricoveri in terapia intensiva e nei reparti ordinari. Se non si blocca la trasmissione fra gli asintomatici dal punto di vista dell’epidemiologia dell’infezione non si può raggiungere l’herd immunity.

Il virus è in grado di propagarsi autonomamente (anche senza ospiti umani) in ospiti animali come i visoni (anche selvatici, Gisbert et al. 2021) ed i cervi dalla coda bianca (Chandler et al. 2021). Per debellare il COVID sarà quindi necessario vaccinare anche la fauna domestica e selvatica suscettibile in modo simile a quanto fatto con il virus della rabbia ma IN TUTTO IL MONDO.

Alla luce di questi fatti è molto probabile che abbiano ragione i ricercatori israeliani quando dicono che saranno necessari successivi richiami del vaccino per tenere la malattia sotto controllo in futuro e non far riempire ad ogni ondata i cimiteri e gli ospedali.

SAREBBE MEGLIO MISURARE A TUTTI IL TITOLO ANTICORPALE ANTI SARS COV 2 PRIMA DI SOMMINISTRARE IL RICHIAMO PER CAPIRE CHI È IMMUNE

SI e NO! Per una serie di ragioni:

- Gran parte dell'immunità ai virus è data dai linfociti T, la cui azione non è correlata con il titolo anticorpale
- Il calo degli anticorpi correla tuttavia molto probabilmente con il calo dell'immunità generale
- Sarebbe auspicabile disporre anche di test per misurare l'immunità T (magari di semplice esecuzione sul modello del quantiferon, già utilizzato per la tubercolosi)
- Allo stato attuale non ci sono dati sufficienti per usare i test sierologici come guida per gestire le vaccinazioni (motivo per cui è meglio non rischiare e procedere alla cieca alla somministrazione, specie nei soggetti più vulnerabili alla malattia) tuttavia poter monitorare in modo adeguato i parametri della risposta immunitaria potrebbe in futuro portare al risparmio di dosi ed a comprendere meglio i meccanismi d'azione del virus (la cui patogenesi è immunomediata).

A questo punto bisogna necessariamente tenere in considerazione l'affermazione successiva… (quella che ha fatto più discutere del'intero servizio di Report)

I VACCINI ANTI-COVID A MRNA POTREBBERO CAUSARE MIOCARDITE NEI BAMBINI, NEGLI ADOLESCENTI E NEI GIOVANI ADULTI, MOTIVO PER CUI È NECESSARIA CAUTELA PRIMA DI PROCEDERE IN MODO TRANQUILLO ALLA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERZA DOSE IN QUESTE FASCE DI ETÀ.

AFFERMAZIONE CORRETTA anche questa! (anche se **il governo italiano la pensa diversamente**)

A supporto di questa affermazione è possibile trovare in letteratura articoli fatti da enti e riviste importanti. In particolare gli Autori suggeriscono di pianificare ulteriori studi a riguardo in quanto già fra la prima e la seconda dose si è notato un aumento deciso della frequenza di miocardite nei bambini vaccinati rispetto ai non vaccinati! (se alla terza dose o alle successive si ha un simile aumento di incidenza fare il vaccino ai bambini potrebbe non presentare più un rapporto rischio/beneficio favorevole in quanto i piccoli difficilmente sono colpiti da una COVID-19 grave)

Mevorach et al 2021 (studio pubblicato dagli israeliani sul New England Journal Of Medicine, una delle riviste di ricerca medica più prestigiose al mondo)

Hause et al. 2021 per conto del CDC USA (Il Centro di Controllo delle Malattie degli States)

CONCLUSIONI

Dalla lettura della letteratura si può concludere come le critiche riportate dai media al servizio di Report siano assolutamente infondate dal punto di vista scientifico. Sebbene Ranucci forse in alcuni frangenti abbia forse un po' esagerato nell'esporre certe tesi, i dati citati sono tutti correlati con fonti bibliografiche molto serie e le stesse persone intervistate (in primis gli israeliani) hanno un ruolo di primo livello nello studio di questi vaccini.

Oltre ai dati prettamente scientifici il servizio cita anche diverse inefficienze, italiane e non, nella gestione della campagna vaccinale che niente hanno a che vedere con argomentazioni prettamente mediche

come lo spreco di dosi Moderna all'inizio dei richiami della terza dose per via di un errore nei protocolli delle autorità regolatorie italiane, la difficoltà a somministrare anche le prime e seconde dosi nelle zone povere del mondo e l'utilizzo dello stato di Israele di Pfizer come un "laboratorio a cielo aperto" con accesso ai dati sanitari di tutti i cittadini! (roba che farebbe probabilmente suicidare il Garante della Privacy se accadesse in Italia! 😀) Queste ultime considerazioni hanno poco a che vedere con i "No Vax" e non credo meritino di venir arbitrariamente censurate con un clima di caccia alle streghe dove chi governa vuole dire la sua fregandosene del parere di esperti e ricercatori! Così facendo stiamo nei fatti creando un clima di terrore dove chi non la pensa come chi comanda merita di essere censurato e "fatto sparire"…in pratica la Cancel Culture applicata anche alla medicina! (che può essere estremamente pericolosa…e non solo dal punto di vista sanitario! … tanto quanto i No Vax che decidono dal nulla di assaltare la sede della CGIL). Se anni fa le promesse di un politico che diceva di avere come obbiettivo il **debellare il cancro** e **vivere 120 anni** facevano ridere, ora affermazioni dello stesso grado di follia vengono spacciate come verità assolute (da prendere come tali pena ritorsioni!)

Credo che questo clima di terrore che si sta creando, dove ogni voce "scomoda" venga etichettata come "No Vax" a priori senza studiare le fonti sia INTOLLERABILE! Motivo per cui credo che in futuro sarà sempre più importante disporre di sistemi informatici in grado di combattere e sopravvivere alla Cancel Culture mediante **architettture P2P decentralizzate come ZeroNet**!

Altra cosa di cui non ho ancora parlato ma che manda me e molti ricercatori in bestia e la pubblicazione "in anteprima" da parte delle case farmaceutiche sui loro mezzi di comunicazioni dei risultati di studi di farmaci ancora in corso, senza non solo che non ci sia Peer Review (come accade per i preprint) ma proprio in totale assenza di controlli e con impossibilità di replica! (questi siti non hanno forum di discussione e non sono nemmeno moderati da esperti indipendenti!) . Su questa cosa, a mio parere GRAVISSIMA, i "cacciatori di No Vax" stranamente non

dicono nulla! 😀 Abbiamo già visto questo andazzo mesi fa per l'uso dei vaccini anti-COVID in età pediatrica e ora lo stiamo vedendo per i farmaci anti-COVID come il **Molnupiravir di Merk** ed il **Paxlovid di Pfizer**. Diversi governi e Regioni, sulla base di questi dati molto parziali e senza revisione fra pari o da esperti stanno già provvedendo ad ordinare milioni di dosi di questi farmaci…e la cosa sta suscitando feroci polemiche anche su importanti riviste mediche come il British Medical Journal (Schalkwyk 2021, Sidebottom et al. 2021). A tal riguardo suggerisco di leggere il mio articolo sulla mia proposta di **Peer to Peer Review** e di esprimere le vostre idee! 🙂

NOTA A POSTERIORI: Per quel che mi riguarda personalmente da sanitario ho deciso di farmi somministrare la terza dose di vaccino anti-COVID alcuni giorni fa e non ho praticamente avuto effetti collaterali. Il vaccino negli adulti come me infatti è assolutamente sicuro ed inoltre essendo operatore sanitario ritengo da un lato di essere esposto ad un rischio molto alto di contagio (conosco molti collegi vaccinati con due dosi che si sono contagiati) e dall'altro di avere il DOVERE di proteggere i miei pazienti ed i miei conviventi che sono anziani.

BIBLIOGRAFIA

" L'immunità garantita dal vaccino dura al massimo 6 mesi, quindi estendere la durata del Green Pass ad un anno è un errore"

Favresse et al. 2021. Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2

Widge et al. 2021. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination

Bar-On et al. 2021. BNT162b2 vaccine booster dose protection: a nationwide study from Israel

Vaccinare anche i bambini sarà necessario per raggiungere l'immunità di gregge, quindi anche i bambini dovranno farsi somministrare la terza dose

Liu et al. 2021. Herd immunity induced by COVID-19 vaccination programs to suppress epidemics caused by SARS-CoV-2 wild type and variants in China

Per gli studi sui singoli vaccini vedi la precedente review su questo sito **COVID-19 Domande e Risposte!**

Gisbert et al. 2021. First description of SARS-CoV-2 infection in two feral american mink (Neovison vison) caught in the wild

Chandler et al. 2021. SARS-CoV-2 exposure in wild white-tailed deer (Odocoileus virginianus)

Sarebbe meglio misurare a tutti il titolo anticorpale anti SARS CoV 2 prima di somministrare il richiamo per capire chi è immune

Vedi testi di immunologia e la bibliografia sui vaccini citata nella precedente review.

I **vaccini anti-COVID a mRNA potrebbero causare miocardite nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti, motivo per cui è necessaria cautela prima di procedere in modo tranquillo alla somministrazione della terza dose in queste fasce di età.**

Mevorach et al. 2021. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel

Hause et al. 2021 COVID-19 vaccine safety in adolescents aged 12-17 years – United States December 14 2020 – July 16 2021

Conclusioni

Schalkwyk 2021 Buyer beware: molnupiravir may damage DNA

Sidebottom et al. 2021. Safety and efficacy of antivirals against SARS CoV 2 (we need evidence not optimism)

Effetti collaterali dei vaccini anti-COVID-19

Ecco l'articolo provocatorio che tutti aspettavano da questo blog! 😀 Ho passato gli ultimi giorni a cercare letteratura a riguardo di questo argomento e non vedo l'ora di scatenare un bel putiferio con questo scritto! 😀 …Magari prima di iniziare anticipo una delle conclusioni ribadendo che i vaccini anti-COVID stanno contribuendo a salvare molte vite e che i vantaggi della vaccinazione CON OGNI TIPO DI VACCINO APPROVATO superano di gran lunga gli effetti collaterali descritti in letteratura…ma detto ciò analizziamo ora in dettaglio, alla luce della Letteratura Scientifica finora pubblicata, le singole tipologie di vaccino utilizzate in Italia iniziando da quelli a vettore virale per poi concludere con i vaccini a mRNA.

Per i vaccini a vettore virale (AstraZeneca e Johnson&Johnson per capirci) sono stati descritti alcuni rari casi di trombosi anche letali in seguito alla loro somministrazione (vedi la mia **precedente review**). Come già detto le trombosi causate dalla malattia da COVID-19 sono sicuramente molto più frequenti e gravi rispetto a quelle indotte dal vaccino, tuttavia un recente studio (Baker et al. 2021) sostiene di aver trovato la causa di questo effetto collaterale in un interazione diretta fra il vettore adenovirale utilizzato per il vaccino ed il Platelet Activator Factor 4, che porta alla produzione di auto-anticorpi anti-PF4 in grado di scatenare la coagulazione del sangue e quindi le trombosi, in modo simile alle trombosi indotte dall'eparina. Nel loro studio eseguito prima come simulazione al computer (in silico) e poi in vitro dimostrano anche come modificando il vettore sia possibile non solo ridurre questo rischio di trombosi, ma anche rendere più efficace il vaccino stesso riducendone l'inattivazione da parte degli anticorpi anti-vettore prodotti dall'organismo dopo somministrazioni ripetute. Un' altro dato interessante che emerge da questo studio è la possibilità di usare l'eparina stessa per bloccare l'interazione del vaccino col PF4 (tale dato andrebbe però confermato con altri studi prima di usare questo farmaco su pazienti così critici).

Questo studio è la dimostrazione di come fare gli gnorri e mettere censure sugli effetti collaterali di questi vaccini (rari, ma purtroppo esistenti) non solo porta a sfiducia da parte dei pazienti che si possono sentire traditi se ne incappano, ma toglie anche opportunità per sviluppare vaccini migliori! Davvero vogliamo credere che l**a censura ed un informazione meno democratica siano utili a combattere la COVID-19?**…detto questo, cosa si sa invece sulle miocarditi indotte dai vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna)?

Gli israeliani hanno già dimostrato nel loro **enorme studio** che un'effetto collaterale molto raro dei vaccini anti-COVID-19 a mRNA è la miocardite. A questi autori si sono aggiunti altri dicendo più o meno le stesse cose (Husby et al. 2021, Patone et al. 2021). Anche in questo caso c'è da dire che le problematiche cardiache e non solo da COVID-19 sono molto più frequenti e gravi rispetto alle miocarditi indotte dai vaccini, tuttavia non si conoscono ancora le cause di questo effetto collaterale… magari la storia del vaccino AstraZeneca può insegnarci qualcosa anche in questo caso? (C'è chi sostiene un possibile ruolo delle nanoparticelle lipidiche nell'insorgenza di questa malattia… Tsillingiris et al. 2021).

Altra domanda che dovremo porci in vista di una **possibile somministrazione ripetuta di questi vaccini nel tempo** è: come comportarci nei confronti di quei pazienti che hanno già avuto un effetto collaterale da vaccino di una certa gravità? come e quando è giusto non rischiare una nuova somministrazione ed esonerare il paziente? Abbiamo dati abbastanza certi per quanto riguarda le reazioni anafilattiche con indicazioni a test specifici per il PEG ed il polisorbato… ma per trombosi e miocarditi ancora nulla!

Sarebbe poi interessante avere maggiori dettagli su cosa scatena queste reazioni anche in vista di un possibile **aggiornamento dei vaccini contro la variante Omicron**! Se è necessario fare un aggiornamento non sarebbe male ridurre al minimo questi effetti collaterali modificandone anche la formula…soprattutto osservando che la numerosità di questi effetti nei soggetti giovani potrebbe poi non essere così trascurabile.

BIBLIOGRAFIA:

Baker et al. 2021. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome

Husby et al. 2021. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study

Patone et al. 2021. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection

Tsilingiris et al. 2021. Potential implications of lipid nanoparticles in the pathogenesis of myocarditis associated with the use of mRNA vaccines against SARS-CoV-2

Cosa si sa sulla nuova variante sudafricana B.1.1.529 (OMICRON)?

Visto che TUTTI i miei conoscenti mi stanno facendo questa domanda ho provato nella giornata di oggi ha fare alcune ricerche su PubMed, MedRxiv e BioRxiv per cercare maggiori informazioni e dati a riguardo rispetto a quello che si possono reperire sui giornali generalisti o sui **siti di grosse organizzazioni come l'OMS**…. oltre a questo **NON C'E' NULLA!!!** (a parte un'articolo divulgativo su Nature firmato da Ewen Callaway: "*Heavily mutated coronavirus variant puts scientist on alert*").

Ho usato le seguenti parole chiave in vario ordine su tutti questi siti: B.1.1.529, South Africa, COVID, variant, Omicron, coronavirus, SARS CoV 2

Cercando su **Google le statistiche dei contagi in Sudafrica si vede che sono in ripidissima salita** (quindi la minaccia è reale), tuttavia ritengo **MOLTO GRAVE** non permettere alla comunità scientifica di accedere facilmente ai dati grezzi ed agli studi in corso! (specie se questi dati guidano **scelte politiche ed economiche importanti!**) Questo andazzo lo abbiamo già visto nella gestione dell'emergenza COVID (ne ho parlato anche in un **precedente articolo**) e tutto sommato capisco che è impossibile utilizzare il meccanismo della Peer Review per diffondere informazioni rapidamente in situazioni di emergenza…ma almeno un preprint si poteva fare! (o comunque l'accesso alle informazioni credo debba essere più semplice…se avete dei link vi prego di condividerli). In tali casi ripropongo l'idea della **Peer to Peer Review (P2PR)**!

Ovviamente cercherò nei prossimi giorni ulteriori informazioni ed aggiornerò questo blog di conseguenza (ho anche in piano la scrittura di una nuova review sul COVID con diverse nuove tematiche affrontate e tanti aggiornamenti)

Variante Omicron

Articolo disponibile su **ZeroTalk Italia++**

A partire da alcuni giorni dopo la scrittura del **mio ultimo sfogo a riguardo** sono iniziate ad uscire alcune pubblicazioni riguardo questa nuova variante del coronavirus SARS CoV 2 che attualmente è responsabile della quasi totalità dei casi segnalati in Sudafrica e di molti casi (in rapida crescita) nel resto del mondo. Precisando che al momento della scrittura di questo articolo si ritiene che sia una sottovariante della Delta la causa dell'ultimo rapido aumento dei casi (**c'è qualcosa che non sappiamo di questa variante?**) con questo scritto intendo provare a riassumere cosa si sa della variante Omicron, che molto probabilmente soppianterà la Delta a breve per via della sua rapida crescita.

LA VARIANTE OMICRON È IN GRADO DI "BUCARE" LA PROTEZIONE DATA DAI VACCINI?

Purtroppo la risposta è **SI, ma per fortuna la somministrazione di una terza dose garantisce comunque una buona protezione**, anche se minore rispetto alle varianti precedenti. La durata della protezione è ancora ignota (non è passato abbastanza tempo per fare delle valutazioni)

Per quello che ne sappiamo 2 dosi di vaccino offrono una protezione praticamente nulla contro Omicron, che però si eleva al 75% circa dopo la terza somministrazione utilizzando diversi schemi vaccinali (Beltran et al. 2021, Doria-Rose et al. 2021, Lu et al. 2021, Cele et al. 2021, Edara et al. 2021, Andrews et al. 2021).

OPINIONE PERSONALE: Leggendo questi articoli appare ovvia l'inutilità del Green Pass ottenuto con 2 sole dosi di vaccino, che a mio parere andrebbe ABOLITO a favore di quello rafforzato (3 dosi oppure ultima entro 6 mesi, valutando nel tempo alla luce di nuovi dati questo intervallo di tempo). Altra nota dolente è da fare all'atteggiamento di qualcuno che ha garantito l'assoluta efficacia dei vaccini a fronte di dati scientifici non proprio rosei che già c'erano prima della comparsa della

Omicron (questo atteggiamento potrebbe ora ritorcersi contro di noi dal punto di vista della compliance alla somministrazione)

UNA PRECEDENTE INFEZIONE DATA DA UN'ALTRA VARIANTE O DAL CEPPO ORIGINARIO GARANTISCE PROTEZIONE CONTRO LA OMICRON?

La risposta è **NO** (Pulliam et al. 2021, Zou et al. 2021).

IL TRATTAMENTO A BASE DI PLASMA PRELEVATO DA PAZIENTI GUARITI DALLA COVID-19 PUÒ ESSERE UTILIZZATO PER TRATTARE LE INFEZIONI DA OMICRON?

Un trattamento con plasma prelevato da un paziente guarito da COVID-19 mai sottoposto a vaccinazione o vaccinato con 2 sole dosi è inefficace contro Omicron, può avere una certa efficacia il plasma prelevato da un paziente vaccinato con 3 dosi o con 2 dosi e guarito dalla malattia (Schmidt et al. 2021)

LA TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI È EFFICACE CONTRO OMICRON?

Purtroppo molti anticorpi anti-COVID-19 attualmente in commercio sono inefficaci contro Omicron (possono funzionare alcuni di questi, specie se usati in combinazione. VanBlargan et al. 2021, Cao et al. 2021, Chen et al. 2021)

L'IMMUNITÀ T DATA DAI VACCINI O DA INFEZIONE DA ALTRE VARIANTI È PRESERVATA CONTRO LA OMICRON?

SI! (Keeton et al. 2021) e questo potrebbe spiegare il persistere della protezione contro la malattia grave che molti studi stanno rilevando (ci sono tuttavia pochissimi dati a riguardo).

A COSA È DOVUTO L'ALLARME DATO DALLA VARIANTE OMICRON?

La variante Omicron si è **diffusa rapidamente** (in pochi giorni!) **in Sudafrica** fino a diventare localmente la variante dominante e porta **numerose mutazioni** della proteina Spike (Genovese et al. 2021, Ford et al. 2021, Lam et al. 2021, Golcuk et al. 2021, Shah et al. 2021, Kumar et al. 2021) , **responsabili della resistenza ai vaccini** e a diverse terapie, oltre a aumentare l'infettività e permettergli la reinfezione dei soggetti già contagiati da altre varianti (avrebbero fatto cosa furba diffondedo la letteratura citata in tutto questo articolo **prima sulle fonti specializzate** e dopo sui media generalisti)

E' SOLO COLPA DELLA PROTEINA SPIKE MUTATA SE OMICRON DIFFONDE COSÌ RAPIDAMENTE?

La variante Omicron ha diverse altre mutazioni a carico di **molte proteine accessorie** e per tale ragione c'è chi non la pensa così e dichiara che anche tali mutazioni andrebbero indagate, non solo per comprendere le cause dell'aumentata trasmissibilità ma anche per la possibile differente presentazione clinica (Fratev et al. 2021, Thorne et al. 2021)

E' VERO CHE LA VARIANTE OMICRON DA UNA MALATTIA MENO GRAVE RISPETTO ALLE PRECEDENTI VARIANTI?

I primi dati in arrivo dal Sudafrica sembrano indicare che la variante Omicron, pur diffondendosi più velocemente, dia forme cliniche meno gravi e molte meno ospedalizzazioni rispetto alla precedente variante sudafricana ed alla Delta (Wolter et al. 2021) tuttavia i dati sono ancora molto scarsi, tanto che i **ricercatori dell' Imperial College di Londra non sono daccordo con questa tesi analizzando i dati in loro possesso**.

Al netto di queste considerazioni c'è anche da dire che una maggiore infettività può tranquillamente controbilanciare una minore severità di malattia in quanto contagiando più persone un virus meno letale può

comunque riempire i cimiteri e le terapie intensive (Ledford 2021). Oltre a questo la variante Omicron in Sudafrica ha provocato un picco di casi fra i bambini che non sono vaccinati, portando ad un vertiginoso incremento di ricoveri nelle terapie intensive in questa fascia di età (Cloete et al. 2021). A detta di una mia conoscente che lavora in un ospedale pediatrico questa cosa sta succedendo anche in Italia negli ultimi mesi già con la Delta, motivo per cui appare **assolutamente urgente studiare la sicurezza dei vaccini** in questa fascia di età per poterli autorizzare il più velocemente possibile (in particolare i vaccini a mRNA vanno indagati meglio per quanto riguarda il rischio di miocardite, al fine di evitare problemi come quelli che si sono verificati con il vaccino **AstraZeneca che causava trombosi**).

Per quel che mi riguarda ho in piano di fare appena riesco una revisione della letteratura incentrata sulle miocarditi da vaccini ad mRNA e su molti altri argomenti legati alla COVID-19 per cercare di tenervi aggiornati!

COME SI È SVILUPPATA LA VARIANTE OMICRON?

La variante Omicron si è probabilmente evoluta per resistere ai vaccini attualmente esistenti, per diffondersi più rapidamente e per poter reinfettare i soggetti già contagiati da altre varianti del virus (Zahradnik et al. 2021)

Le modalità con cui si è evoluta sono invece più dubbie.

Una corrente di pensiero depone per un’acquisizione spontanea delle varie mutazioni in un ambiente non monitorato con il sequenziamento dei contagiati (in quanto non sono state trovate varianti intermedie fra le vecchie versioni del virus e la Omicron), magari in soggetti non vaccinati (comunissimi in Africa, Bansal et al. 2021) e/o immunodepressi (Cele et al. 2021). Nel far questo la variante Omicron ha purtroppo acquisito anche la capacità di infettare i topi (Cameroni et al. 2021) in modo simile alla precedente variante sudafricana (Pan et al. 2021), ove può costituire un importante pericolo in quanto questi animali vivono a stretto contatto con noi umani ed in tal modo, oltre a costituire un enorme

serbatoio per il virus, potrebbero essere in grado di ritrasmettercelo ulteriormente mutato.

Dato che la vecchia variante sudafricana era già in grado di infettare i topi un'altra scuola di pensiero sostiene che la variante Omicron si sia appunto evoluta in questi roditori, acquisendo mutazioni per sopravvivere e proliferare fra questi animali, per poi ripassare a noi con queste nuove modifiche che gli danno un vantaggio selettivo nei confronti di vaccini ed anticorpi già presenti nella popolazione (Wei et al. 2021). A conferma di questa tesi questi ricercatori hanno descritto come la frequenza ed il tipo di mutazioni siano più compatibili con la loro teoria rispetto alla precedente, anche in virtù del fatto che nelle acque fognarie sono stati trovati genomi virali compatibili con la circolazione del virus SARS CoV 2 in questi animali (Smith et al. 2021)

BIBLIOGRAFIA:

La variante Omicron è in grado di "bucare" la protezione data dai vaccini?

Beltran et al. 2021. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV- 2 Omicron variant

Doria-Rose et al. 2021. Booster of mRNA-1273 vaccine reduces SARS-CoV-2 Omicron escape from Neutralizing antibodies

Lu et al. 2021 Neutralization of SARS CoV 2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipient

SARS-CoV 2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection

Edara et al. 2021. mRNA-1273 and BNT162b2 mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against the SARS CoV 2 omicron variant

Andrews et al. 2021. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the omicron (B.1.1.529) variant of concern

Una precedente infezione data da un'altra variante o dal ceppo originario garantisce protezione contro la Omicron?

Pulliam et al. 2021. Increased risk of SARS CoV 2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa

Zou et al. 2021. Neutralization against Omicron SARS CoV 2 from previous non-Omicron infection

Il trattamento a base di plasma prelevato da pazienti guariti dalla COVID-19 può essere utilizzato per trattare le infezioni da Omicron?

Schmidt et al. 2021. Plasma neutralization properties of the SARS CoV 2 Omicron variant

La terapia con anticorpi monoclonali è efficace contro Omicron?

VanBlargan et al. 2021. An infectious SARS CoV 2 B.1.1.529 Omicron virus escape neutralization by several therapeutic monoclonal antibodies

Cao et al. 2021. Omicron escapes the mjority of existing SARS CoV 2 neutralizing antibodies

Chen et al. 2021. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough and antibody resistance

L’immunità T data dai vaccini o da infezione da altre varianti è preservata contro la Omicron?

Keeton et al. 2021. SARS-CoV-2 spike T cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron

A cosa è dovuto l’allarme dato dalla variante Omicron?

Genovese et al. 2021. Investigating the mutational landscape of the SARS CoV 2 Omicron variant via ab initio quantum mechanical modeling

Ford et al. 2021. Predictions of the SARS CoV 2 Omicron variant (B.1.1.529) spike protein receptor-binding domain structure and neutralizing antibody interaction

Lam et al. 2021. Insertions in the SARS CoV 2 spike N-terminal domain may aid COVID-19 transmission

Golcuk et al. 2021. The omicron variant increase the interactions of SARS CoV 2 spike glycoprotein with ACE2

Shah et al. 2021. Omicron: a heavily mutated SARS CoV 2 variant exibits stronger binding to ACE2 and potently escape approved COVID-19 therapeutic antibodies

Kumar et al. 2021. Omicron and Delta variant of SARS CoV 2: a comparative computational study of spike protein.

E’ solo colpa della proteina spike mutata se Omicron diffonde così rapidamente?

Fratev et al. 2021. The high transmission of SARS CoV 2 Omicron (B.1.1.529) variant is not only due to its hACE2 binding: a free energy of perturbation study.

Thorne et al. 2021. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS CoV 2

E’ vero che la variante Omicron da una malattia meno grave rispetto alle precedenti varianti?

Wolter et al. 2021. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa

Ledford 2021. How severe are Omicron infections?

Cloete et al. 2021. Rapid rise in paediatric COVID-19 hospitalisations during the early stages of the Omicron wave, Tshwane district, South Africa

Come si è sviluppata la variante Omicron?

Zahradnik et al. 2021. Receptor binding and escape from beta antibody responses drive Omicron B.1.1.529 evolution

Bansal et al. 2021. Mutational cascade of SARS CoV 2 leading to evolution and emergence of Omicron variant

Cele et al. 2021. SARS CoV 2 evolved during advanced HIV disease immunosoppression has beta-like escape of vaccine and Delta infection elicited immunity

Cameroni et al. 2021. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS CoV 2 Omicron antigenic shift

Pan et al. 2021. Infection of wild-type mice by SARS CoV 2 B.1.351 variant indicates a possible novel cross-species transmission route

Wei et al. 2021. Evidence for a mouse origin of the SARS CoV 2 Omicron variant

Smith et al. 2021. Combining community wastewater genomic surveillance with state clinical surveillance: a framework for SARS CoV 2 public health practice

Long COVID

Articolo disponibile su **ZeroTalk Italia++**

Questa review, che ha richiesto mesi di lavoro per via della sua complessità, ha come obbiettivo il cercare di far luce su questa misteriosa sindrome multisistemica che colpisce i pazienti COVID nelle settimane e nei mesi successivi la malattia, quando ormai il tampone diagnostico è negativo. Con questo lavoro cercherò di riunire le informazioni che ho trovato a riguardo in letteratura indagando come la malattia può influenzare a lungo termine i singoli organi ed apparati, per poi concludere il lavoro riassumendo i dati contrastanti riguardanti i possibili approcci terapeutici; anche per cercare di dare dei consigli ai pazienti colpiti da questa sindrome ed ai colleghi che li devono gestire.

In coda a tutto questo discuterò di altri articoli interessanti che ho trovato su altri aspetti dell'argomento COVID.

ASPETTI GENERALI:

La sindrome Long COVID colpisce come detto i pazienti contagiati dal virus SARS CoV 2 dando sintomi molto vari per via dei diversi apparati che interessa (Korompoki et al. 2021). La sintomatologia più comune è l'astenia intensa, seguite da dispnea (mancanza di fiato) specie da sforzo, persistenza di anosmia e ageusia (perdita di gusto ed olfatto) ed annebbiamento cognitivo, tuttavia quasi tutti gli apparati sono in realtà colpiti dal virus come vedremo in seguito e la malattia può persistere anche diversi mesi dal contagio (Fernàndez-de-las-Penas et al. 2021). Tale sindrome colpisce anche i bambini (seppure con frequenza di sintomi differente dagli adulti, Borch et al. 2021), si presenta più grave nei pazienti affetti da diabete (Raveendran et al. 2021) ed è frequente in quelli affetti da HIV (Pujari et al. 2021), mentre sembra essere meno grave nelle persone precedentemente vaccinate (Ayoubkhani et al. 2021). La Long COVID ha tutte le caratteristiche per costituire un'ulteriore emergenza sanitaria nel post-pandemia (Dinah et al. 2021).

POLMONE:

Il polmone è il principale organo bersaglio della COVID-19. Sebbene le lesioni polmonari date dal patogeno tendono a scomparire nel tempo nella maggior parte dei soggetti, in alcuni casi possono evolvere in fibrosi polmonare (Rai et al. 2021) portando quindi ad insufficienza respiratoria e dispnea (tuttavia non in tutti i casi questo sintomo è dovuto solo ad un danno diretto a livello del parechima polmonare in quanto anche l'interessamento di altri sistemi o organi può provocarlo). La fibrosi polmonare colpisce con maggior frequenza i pazienti che presentano già patologie polmonari, con malattia da COVID-19 più grave e quelli ricoverati in terapia intensiva. Sono state proposte delle Linee Guida per la diagnosi e la gestione del Long COVID polmonare (Funke-Chambour et al. 2021).

CUORE:

La dispnea e l'affaticamento date dalla sindrome Long COVID possono essere causate anche da un coinvolgimento cardiaco da parte della malattia, che può avvenire per danno diretto indotto dal virus come miocardite subacuta-cronica (dimostrabile sia con la PET che con la Risonanza Magnetica, Saricam et al. 2021), per interferenza della proteina spike con i sistemi renina-angiotensina-aldosterone e chinina-callicreina (Cooper et al. 2021) o per l'interessamento del sistema nervoso autonomo (in tal caso si può avere tachicardia posturale, Raj et al. 2021). L'interessamento del sistema nervoso autonomo è anche associato all'anosmia (Vallèe 2021).

Nel maschio l'interessamento cardiovascolare dato dalla Long COVID è anche associato a disfunzione erettile (Sansone et al. 2021). La disfunzione erettile nella Long COVID è quindi associata ad una prognosi peggiore, sia per la patologia sottostante, sia per l'aumentato rischio da COVID-19 dato da altre cause concomitanti che sottendono questo disturbo e sia per le conseguenze psicologiche da esso derivanti.

SISTEMA NERVOSO

La Long COVID può interessare il sistema nervoso periferico dando la **Sindrome di Guillain-Barrè** in modo simile ad altre infezioni (Gupta et al. 2021) ma molto più spesso è responsabile di annebbiamento cognitivo e disturbi dell'umore, che sono stati studiati da numerosi autori (Ceban et al. 2021, Lamontagne et al. 2021). Tale sintomatologia può essere dovuta ad interessamento diretto del cervello da parte del virus (cosa che correlerebbe i sintomi da declino cognitivo con l'anosmia, come avviene per il morbo di Parkinson) ma anche essere secondaria alla tempesta citochinica da esso indotta in periferia, con effetto indiretto a livello centrale da parte delle sostanze prodotte durante l'infiammazione sistemica, anche in seguito ad un'aumentata permeabilità per queste molecole a livello della barriera emato-encefalica. Un'ultimo fattore di danno è dato dalle conseguenze psicologiche dalla malattia e dal conseguente isolamento sociale (Simani et al. 2021)

Nell'ambito del coinvolgimento encefalico da Long COVID (NeuroCOVID) sono anche stati rilevati sintomi simili a quelli del morbo di Parkinson (rigidità, acinesia e tremore, Krey et al. 2001) e alla demenza (che sembra sia essere causata sia aggravata dalla malattia. Toniolo et al. 2021). Questi dati clinici hanno portato alcuni ad ipotizzare collegamenti fra il COVID e sintomi neurologici di tipo extrapiramidale (Rosen et al. 2021). Facendo un po' di ricerca storica mi sono poi accorto che tali sintomi sono molto simili a quelli dell'**encefalite letargica di Von Economo**, demenza acuta associata a parkinsonismo e sonnolenza comparsa e poi scomparsa agli inizi del novecento, che si crede di eziologia virale ma il cui agente eziologico non è stato mai identificato. Se consideriamo che alcuni decenni prima (a cavallo fra diciannovesimo e ventesimo secolo) è avvenuta **un' altra pandemia "influenzale"** che secondo alcuni potrebbe essere stata causata dal **coronavirus OC43** simile a quella da COVID-19 che vediamo oggi…lo scenario che traspare è davvero inquietante! (anche considerando che le malattie neurodegenerative spesso impiegano anni per manifestarsi clinicamente…sto facendo alcune ricerche sul coronavirus OC 43 che oggi è solo uno dei tanti virus del raffreddore e

conto di integrarle in un altra review dedicata specificatamente al NeuroCOVID. Questo paragrafo di questa review è quindi solo l'anticipazione di quest'altro enorme lavoro, che conto di pubblicare appena riuscirò a studiare tutto il materiale pubblicato a riguardo che è vastissimo).

APPARATI LOCOMOTORE E CIRCOLATORIO:

Il coronavirus SARS CoV 2 può colpire anche il sistema muscolare (Piotrowicz et al. 2021) dando sarcopenia ed i vasi sanguigni (Sollini et al. 2021) dando vasculiti visibili alla PET FDG . Il danno muscolare e vascolare è anch'esso correlabile al quadro di astenia generalizzata da Long COVID. Il danno muscolare può essere anch'esso rilevato mediante captazioni flogistiche alla PET (Rudroff et al. 2021, Kiatkittikul et al. 2021).

RENE:

Il virus SARS CoV 2 è in grado di infettare e danneggiare le cellule renali umane sia in vitro (Jansen et al. 2022) sia in vivo nell'uomo (Bowe et al. 2021). L'insufficienza renale è infatti una delle cause di morte dei pazienti affetti da COVID-19, ma può anche portare a sequele renali a lungo termine nei pazienti sopravvissuti per danno parenchimale associato a fibrosi.

MISCELLANEA:

Altri articoli si sono occupati di stabilire le basi molecolare della Long COVID, rilevando dismetabolismo a livello delle reazioni chimiche che coinvolgono singoli atomi di carbonio (mediate da folati e vitamina B12, McCaddon et al. 2021) ed ossidoriduttive (in correlazione con l'astenia ed il NeuroCOVID, Paul et al. 2021). Sono stati rilevati inoltre disturbi nell'attivazione dei mastociti nei pazienti affetti da Long COVID (Weinstock et al. 2021). Altri lavori attribuiscono alla proteina spike virale la genesi dei sintomi (Theoharides et al. 2022) ed uno di questi attribuisce addirittura proprietà tumorigeniche alla sua versione iperglicosilata (Huang et al. 2021 riferiscono un possibile ruolo di questa forma nell'indurre la metastizzazione del tumore mammario). In un case

report sono state descritte anche manifestazioni cutanee da Long COVID (Tammaro 2022) probabilmente secondarie alla tempesta citochinica data dalla malattia o a genesi somatoforme.

POTENZIALI TRATTAMENTI

Al momento non esistono terapie di sicura efficacia per la sindrome Long COVID, tuttavia nei paragrafi in seguito ho provato a discutere gli studi che ho trovato a riguardo, dividendo le terapie nutrizionali da quelle psicologiche e fisiche

TERAPIE NUTRIZIONALI:

VITAMINA D:

I trattamenti a base di vitamina D sono in assoluto i più studiati e discussi (anche sui media generalisti) anche in virtù dei grossi interessi economici in gioco nella vendita degli integratori di questa sostanza (e non solo di questa), motivo per cui (opinione personale) più che ricorrere agli integratori consiglio l'assunzione di una dieta bilanciata. Il razionale dei trattamenti a base di vitamina D si basa sui suoi ben noti effetti sul sistema immunitario. Al momento sono stati pubblicati numerosi studi a favore dei trattamenti a base di vitamina D contro il virus SARS CoV 2 (Afjadi et al. 2021 Kaya et al. 2021,Borsche et al. 2021, Desai et al. 2021) ma anche di altrettanto validi che ne descrivono l'inutilità… (Chen et al. 2021, Tekin et al. 2021).

VITAMINA C:

Dati contraddittori sono stati rilevati anche per la vitamina C (Ao et al. 2022, Vollbracht et al. 2021).

ALTRE SOSTANZE:

Diverse altre sostanze sono state studiate per la ricerca di eventuali benefici nel trattamento dei pazienti COVID (spesso in virtù delle loro proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie), tuttavia sebbene dei benefici siano descritti mancano grossi studi robusti a riguardo. In particolare sono state studiate: la vitamina A (Tepasse et al. 2021, Khalil et al. 2021), la vitamina E (Tavakol et al. 2021), la melatonina (Jarrot et al. 2021), gli acidi grassi Omega 3 (Doaei et al .2021, Hathaway III et al. 2020), lo zinco (Samad et al. 2021), il magnesio (Trapani et al. 2021) e la terapia con ozono (Tirelli et al. 2021)

ALTRE TERAPIE:

Sono stati descritti benefici (senza evidenze robuste) in seguito a trattamenti naturopatici (Barber et al. 2021), Yoga e Ayurverdica (Yadav et al. 2021) ed attività fisica (Humphreys et al. 2021), mentre non tutti sono daccordo sullì'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale (Vink et al. 2020). Sono state emanate anche delle Linee Guida per la gestione degli atleti post- infezione da COVID-19 affetti da Long COVID (Lindsay et al. 2021).

OFF-TOPIC:

Facendo ricerche bibliografiche sul Long COVID mi sono imbattuto in alcuni altri interessanti articoli riguardanti la COVID-19 che esulano dal tema di questa review e che riassumerò nelle prossime righe:

Jackson e collaboratori (2021) hanno descritto la generazione di un virus ricombinante a partire da due ceppi di SARS CoV 2 che hanno infettato lo stesso soggetto. Tale meccanismo di creazione di nuove varianti si aggiunge quindi alle mutazioni casuali del genoma, alla persistenza del virus nei pazienti immunodepressi che porta a maggiori possibilità di mutazione ed a quello della zoonosi inversa.

Cool et al (2021) hanno dimostrato mediante uno studio condotto in condizioni controllate come la variante inglese rispetto a quella di Wuhan possa infettare i feti di cervi dalla coda bianca tramite

trasmissione verticale, evidenziando come il virus si adatti per evolversi anche negli animali e descrivendo una nuova modalità di trasmissione.

Gluck e collaboratori (2021) hanno dimostrato come la dose boster di vaccino sia in grado di innalzare il titolo anticorpale anche un anno dopo la somministrazione delle prime due dosi.

Valyi-Nagy et al (2021) hanno esplorato la vaccinazione eterologa con i vaccini Pfizer e Sinopharm, mostrando come forse utilizzare in combinazione un vaccino a virus inattivato ed uno a mRNA possa dare una protezione migliore per via di un maggior range di anticorpi e linfociti T diretti contro diverse proteine virali.

Sarkar et al (2021) hanno descritto le mutazioni della variante omicron e delle sue sottovarianti (compresa la omicron 2 o BA.2)

Fratev (2021) mediante simulazioni al computer ha evidenziato come la maggiore trasmissibilità della variante omicron non è dovuta all'aumentata affinità della sua proteina spike per il recettore ACE2, ha anzi mostrato come tale affinità rispetto alle precedenti varianti appare ridotta per aumentare la resistenza ai vaccini, ipotizzando alla base della maggiore infettività altri meccanismi (omicron ha molte mutazioni anche a carico di numerose proteine accessorie).

Martinez-Gallo e collaboratori (2021) hanno descritto dei kit per misurare l'immunità T data dal virus SARS CoV 2 o dai vaccini.

De Silva et al (2021) hanno evidenziato come alcune mutazioni della proteina spike possono indurre resistenza anche nei confronti dell'immunità data dalle cellule T oltre che da quella data dagli anticorpi.

Jian e collaboratori (2021) hanno evidenziato come anche una mutazione a carico della proteina N possa rendere meno sensibili i test antigenici per la rilevazione del virus SARS CoV 2.

Radvak et al. (2021) hanno mostrato come topi transgenici infettati dalle varianti alfa e beta del SARS CoV 2 mostrino pattern metabolici diversi

indotti dalla malattia (possibile ruolo di mutazioni a carico delle proteine accessorie? Aggiungo io questa considerazione….)

Cordoba-Lanus e collaboratori (2021) hanno mostrato come i dispositivi di protezione individuale (macherine, camici e guanti) possano mantenere anche per 5-7 giorni il virus vitale sulle loro superfici

Peng e collaboratori (2022) hanno descrito (assieme a molti altri…) l'utilità della radiomica per la diagnosi di polmonite da COVID-19 da immagini TC.

Singh et al. (2021) hanno descritto come il molnupiravir, se somministrato precocemente nella malattia da COVID-19 lieve o moderata, possa rendere meno probabile la malattia grave e ridurre i rischi di ospedalizzazione e morte

Lyke e collaboratori (2021) hanno descritto come sia possibile utilizzare con successo contro la variante omicron diverse combinazioni di vaccinazione booster eterologa fra i vaccini Pfizer, Moderna e Johnson&Johnson. Tutte le combinazioni sembrano essere equivalenti.

Riediker et al. (2021) hanno evidenziato mediante un modello al computer che l'aumentata trasmissibilità della variante omicron (con maggiore frequenza di soggetti superdiffusori) impone rispetto alla delta l'utilizzo delle mascherine FFP2 per difendersi in quanto le chirurgiche non sono più sufficienti. Tuttavia in condizioni ad alto rischio con elevata produzione o persistenza di aerosol (ambienti chiusi, contagiati che urlano, ecc…) anche utilizzando le FFP2 non si riesce a difendersi adeguatamente.

BIBLIOGRAFIA:

ASPETTI GENERALI:

Korompoki et al. 2021. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review

Fernàndez-de-las-Penas et al. 2021. Defining post-COVID synptoms (Post acute COVID, Long COVID, Persistent post-COVID): An integrative classification

Borch et al. 2021. Long COVID symptoms and duration in SARS CoV 2 positive children – a nationalwide study

Raveendran et al. 2021. Post COVID-19 syndrome ("Long COVID") and diabetes: challenges in diagnosis and management

Pujari et al. 2021. Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: an observational study

Ayoubkhani et al. 2021. Changes in the trajectory of Long COVID symptoms following COVID-19 vaccination: community-based cohort study

Dinah et al. 2021. Editorial: Long COVID, or Post-COVID syndrome, and the global impact on health care

POLMONE:

Rai et al. 2021. Post COVID 19 pulmonary fibrosis. It is a real threat?

Funke-Chambour et al. 2021. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary Long COVID

CUORE:

Saricam et al. 2021. Laboratory and imaging evaluation of cardiac involvement in patients with Post-Acute COVID-19

Cooper et al. 2021. Role of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallicrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and Long COVID

Raj et al. 2021. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement

Vallèe 2021. Dysautonomia and implications for anosmia in Long COVID-19 disease

Sansone et al. 2021. The sexual Long COVID (SLC): erectile dysfunction as a biomarker of systemic complications for COVID-19 Long haulers

SISTEMA NERVOSO:

Gupta et al. 2021. Treatment related fluctuations and response to intravenous immunoglobulin therapy in post COVID-19 Guillain-Barre syndrome.

Ceban et al. 2021. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis

Lamontagne et al. 2021. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment

Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19

Toniolo et al. 2021. Dementia and COVID-19, a bidirectional liason risk factor, biomarkers and optimal health care

Rosen et al. 2021. The intersection of Parkinson Disease, viral infections and COVID-19

APPARATI LOCOMOTORE E CIRCOLATORIO:

Piotrowicz et al. 2021. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management

Sollini et al. 2021. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG PET/CT study

Rudroff et al. 2021. 18F-F-FDG-PET imaging for post-COVID-19 brain and skeletal muscle alterations

Kiatkittikul et al. 2021. Abnormality pattern of F-18 FDG PET whole body with functional MRI brain in post-acute COVID-19

RENE:

Jansen et al. 2022. SARS CoV 2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids

Bowe et al. 2021. Kidney outcomes in Long COVID

MISCELLANEA:

McCaddon et al. 2021. COVID-19: A methyl-group assault?

Paul et al. 2021. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome

Weinstock et al. 2021. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long COVID

Theoharis et al. 2022. Could SARS CoV 2 spike protein responsible for Long-COVID syndrome?

Huang et al. 2021. Hyperglycosylated spike of SARS-CoV 2 gamma variant induces breast cancer metastasis

Tammaro 2022. Cutaneous Long COVID

VITAMINA D:

Afijadi et al. 2021. The effect of Vitamin D, magnesium and zinc supplements on interferon signaling pathways and their relationship to control SARS CoV 2 infection

Kaya et al. 2021. The role of vitamin D deficiency on the COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies

Borsche et al. 2021. COVID-19 mortality risk correkates inversely with Vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: results of the systematic review and meta-analysis

Desai et al. 2021. Vitamin K & D deficiencies are indipendently associated with COVID-19 disease severity

Chen et al. 2021. Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs

Tekin et al. 2021. Vitamin D status is not associatede with clinical severity of COVID-19 in pregnant women

VITAMINA C:

Ao et al. 2022. Intravenous vitamin C use and rick of severity and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Vollbracht et al. 2021. Feasibility of vitamin C in treatment of post viral fatigue with focus on Long COVID, based on a systematic review of IV vitamin C on fatigue

ALTRE SOSTANZE:

Tepasse et al. 2021. Vitamin A plasma levels in COVID-19 patients: a prospective multicenter study and hypothesis

Khalil et al. 2021. Carotenoids: therapeutic strategy in a battle against viral emerging diseases, COVID-19: an overview

Tavakol et al. 2021. Vitamin E at a high dose as an anti-ferroptosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment

Jarrot et al. 2021. “LONG COVID”-A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy

Doaei et al .2021. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial

Hathaway III et al. 2020. Omega 3 fatty acids and COVID-19: a comprenhensive review.

Samad et al. 2021. The implications of zinc therapy in cambating the COVID-19 global pandemic

Trapani et al. 2021. The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19

Tirelli et al. 2021. Fatigue in post-acute sequelae of SARS CoV 2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy – preliminary results on 100 patients

ALTRE TERAPIE:

Barber et al. 2021. A naturophatic treatment approach for mild and moderate COVID-19: a retrospective chart review

Yadav et al. 2021. Safety and efficacy of Ayurvedic interventions and Yoga on long term effects of COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial

Humphreys et al. 2021. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study.

Vink et al. 2020. Could Cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post-COVID-19 fatigue syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-fever fatigue syndrome

Lindsay et al. 2021. What are the recommendations for returning athletes who have experienced long term COVID-19 symptoms?

OFF-TOPIC

Jackson et al. 2021. Generation and transmission of interlineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic

Cool et al. 2021 Infection and transmission of ancestral SARS Cov 2 and its alpha variant in pregnant white-tailed deer

Gluck et al. 2021. Immunity after COVID-19 and vaccination: follow-up study over 1 year among medical personnel

Valyi-Nagy et al. 2021. Comparison of antibody and T cell responses elicited by BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccines against SARS CoV 2 in healthy adult humans

Sarkar et al. 2021. S glycoprotein diversity of the omicron variant

Fratev et al. 2021. The high transmission of SARS CoV 2 Omicron (B.1.1.529) variant is not due to its hACE2 binding: a free energy of perturbation study

Martinez-Gallo et al. 2021. Commercialized kits to assess T-cell responses against SARS CoV 2 S peptides. A pilot study in health care workers

de Silva et al. 2021. The impact of viral mutations on recognition by SARS – CoV 2 specific T cells

Jian et al. 2021. SARS CoV 2 variants with T135I mutation s may affect antigen test performance

Radvak et al. 2021. SARS CoV 2 B.1.1.7 (alpha) and B.1.351 (beta) variants induce pathogenic patterns in k18-jACE2 transgenic mice distinct from early strains

Cordoba-Lanus et al. 2021. Persistence of SARS CoV 2 infection on personal protective equipment (PPE)

Peng et al. 2021. Quantitative CT imaging features for COVID-19 evaluation: the ability to differentiate COVID-19 from non – COVID-19 (highly suspected) pneumonia patients during the epidemic period

Singh et al. 2021. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature

Lyke et al. 2021 SARS CoV 2 omicron neutralization after heterologous vaccine boosting

Riediker et al. 2021. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for delta and omicron variants of SARS CoV 2

La pandemia da COVID-19 sta finendo? Analisi dei dati epidemiologici

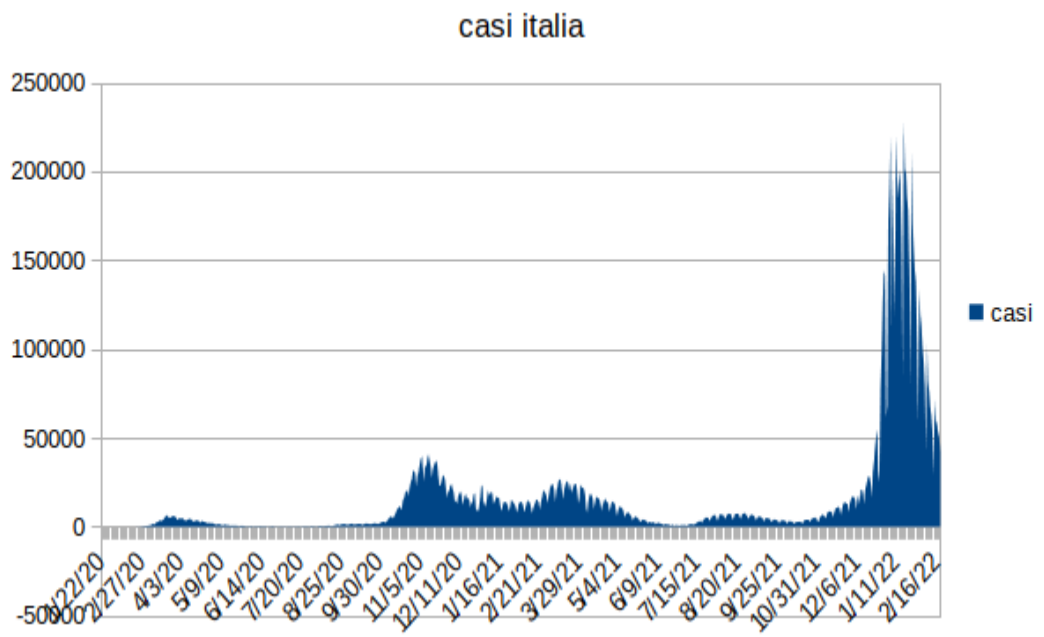
Articolo disponibile su **ZeroTalk Italia++**

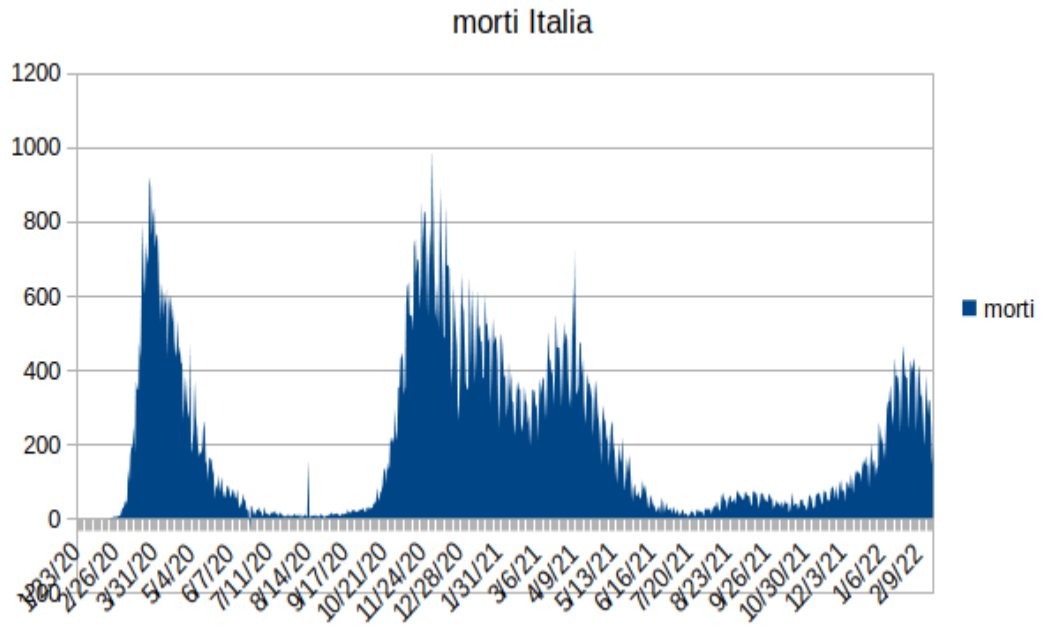
Non sono un epidemiologo, tuttavia era da tempo che volevo scrivere questo articolo. Nelle prossime righe scopriremo cosa dice la letteratura a riguardo del possibile futuro della pandemia, successivamente dirò la mia (dati alla mano) sull'andamento delle curve epidemiologiche dei casi e dei morti in Italia ed in alcuni stati chiave ed infine vi mostrerò un progetto personale per l'analisi degli stessi dati ispirato alle tecniche di studio del rumore che finora ho utilizzato solo per le immagini.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Per quanto riguarda il futuro della pandemia, aldilà dell'ottimismo che ultimamente diffondono i mass media, la letteratura scientifica mostra pareri decisamente meno esaltanti: Mohapatra e collaboratori (2022) hanno intitolato il loro lavoro dicendo che la pandemia da COVID-19 "sembra non avere fine", Yamasoba e collaboratori (2022) hanno descritto come la variante omicron 2 (BA.2) sembra essere più aggressiva della prima versione di omicron, Kumar e collaboratori (2022) hanno visto come le proteine spike delle sottovarianti di omicron siano più affini con il recettore ACE 2 ed antigenicamente diverse dalla loro variante madre, quindi con rischio di reinfezione, evasione dell'immunità vaccinale e delle terapie con plasma iperimmune ed anticorpi monoclonali. Zhou e collaboratori (2022) hanno evidenziato come Omicron 2 sia immune a TUTTI i monoclonali in commercio contro il virus SARS CoV 2! Wiegand e collaboratori (2022) hanno evidenziato inoltre che dall'avvento di omicron il virus sta mutando sempre più rapidamente, in particolare a livello delle proteine N e Spike.

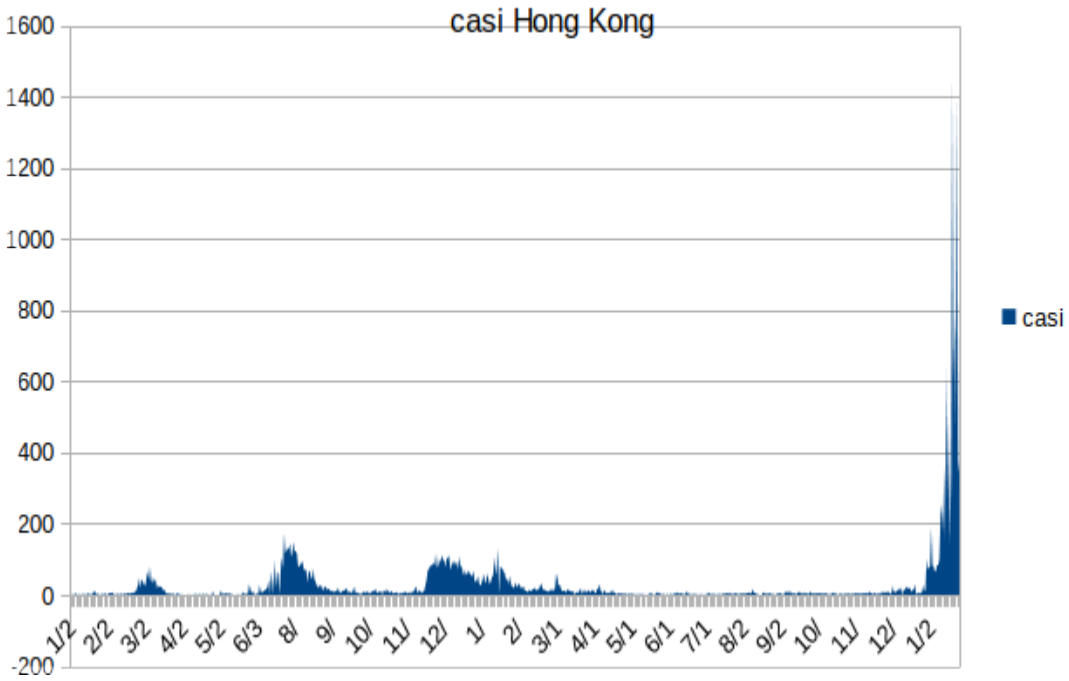
ANALISI DELLE CURVE EPIDEMIOLOGICHE

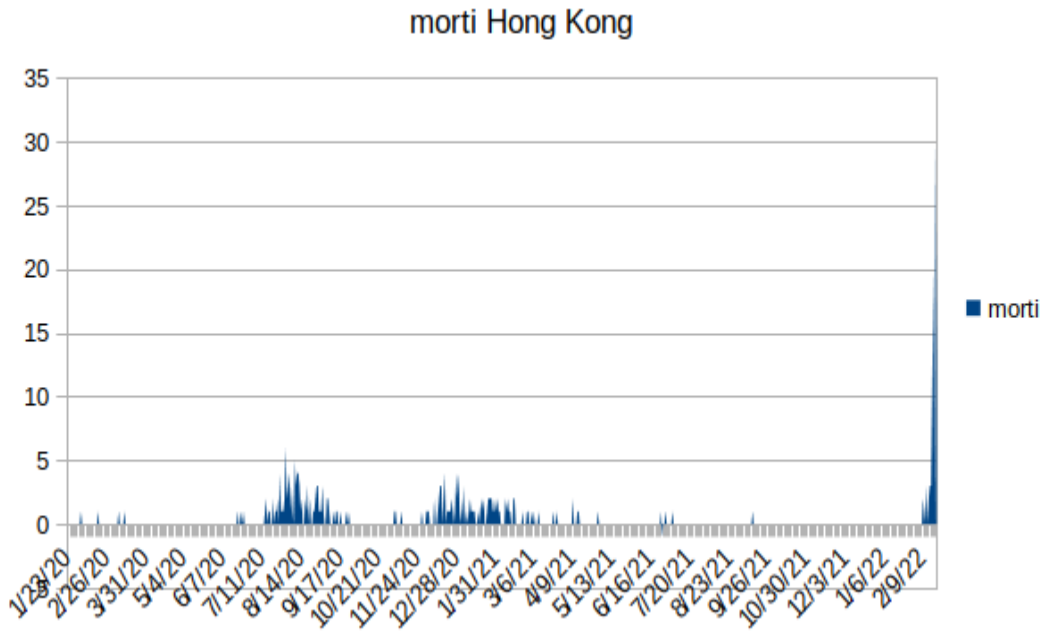




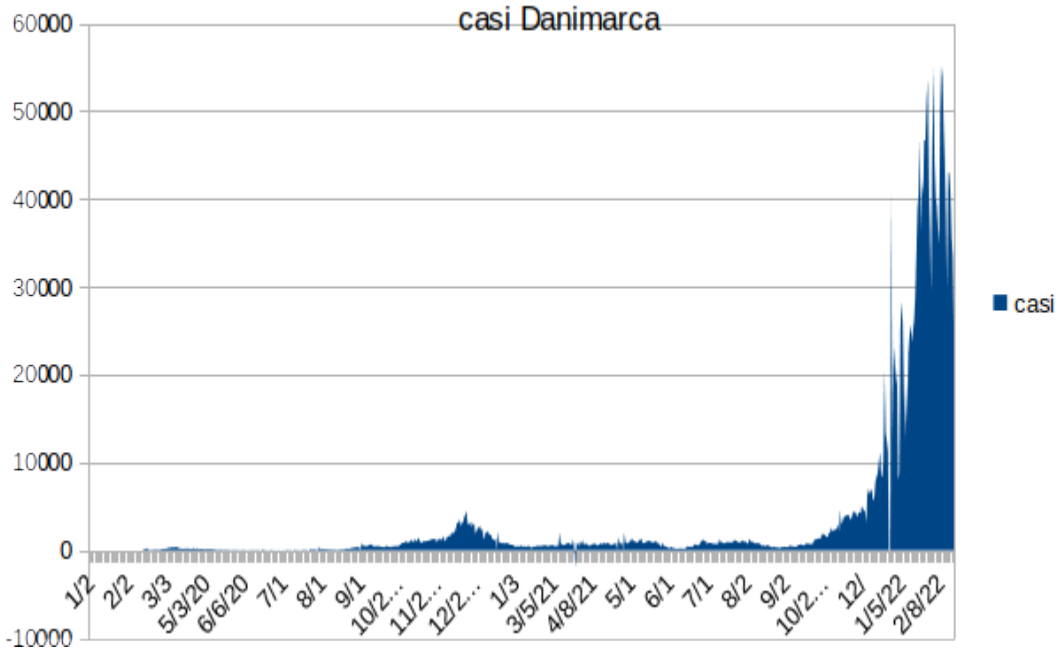
Osservando le curve dei casi e dei morti in Italia dall'inizio della pandemia si nota come i casi da omicron (ultimo picco) siano decisamente più numerosi di quelli dati dalle varianti presenti nelle altre

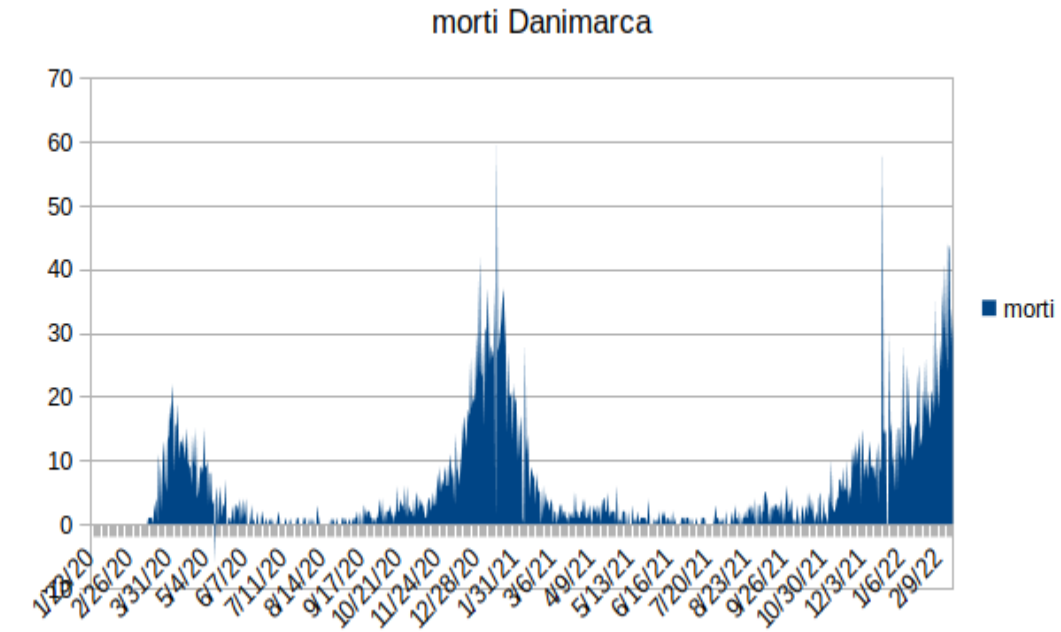
ondate (inglese a fine 2020 ed indiana subito dopo). Il nu.mero dei casi a inizio pandemia sembra quasi invisibile in questo grafico perchè all'epoca le diagnosi venivano fatte solo con i tamponi molecolari e quindi i casi asintomatici non ricoverati in ospedale sfuggivano ai controlli; infatti la curva dei morti mostra un vistoso picco proprio nello stesso periodo corrispondente all'inizio della pandemia. Un'altra cosa che si nota e come il picco da omicron, vistosissimo guardando il numero dei casi, sia associato a un picco di morti molto minore rispetto a quello dato dalle precedenti varianti, che erano associate ad un numero di casi molto minore. Alcuni nei media ed anche fra i ricercatori hanno interpretato questo dato riferendolo ad una minore letalità di omicron, tuttavia bisogna anche ricordarsi che a fine 2021-inizio 2022 la campagna vaccinale con 2 dosi è stata portata al termine e la terza dose era a buon punto, motivo per cui credo sia molto più probabile che siano stati i vaccini (specie la terza dose, come detto nella **precedente review**) a limitare i danni! (i morti, sebbene molto ridotti relativamente ad i casi, appaiono tuttavia di entità non trascurabile in termini assoluti). A riprova di ciò è interessante confrontare i dati italiani con quelli di Hong Kong, stato ove la terza dose è stata somministrata a poche persone (ricordo che due dosi come omicron hanno la stessa efficacia dell'acqua fresca secondo gli studi già descritti…)





Tuttavia la situazione più preoccupante attualmente si ha in Danimarca…





Rispetto alla popolazione di Hong Kong la popolazione danese è in gran parte vaccinata con 3 dosi…eppure stanno registrando un picco di morti comparabile a quello delle ondate precedenti! La Danimarca ha da poco abolito tutte le restrizioni anti-COVID (cosa che potrebbe di suo causare

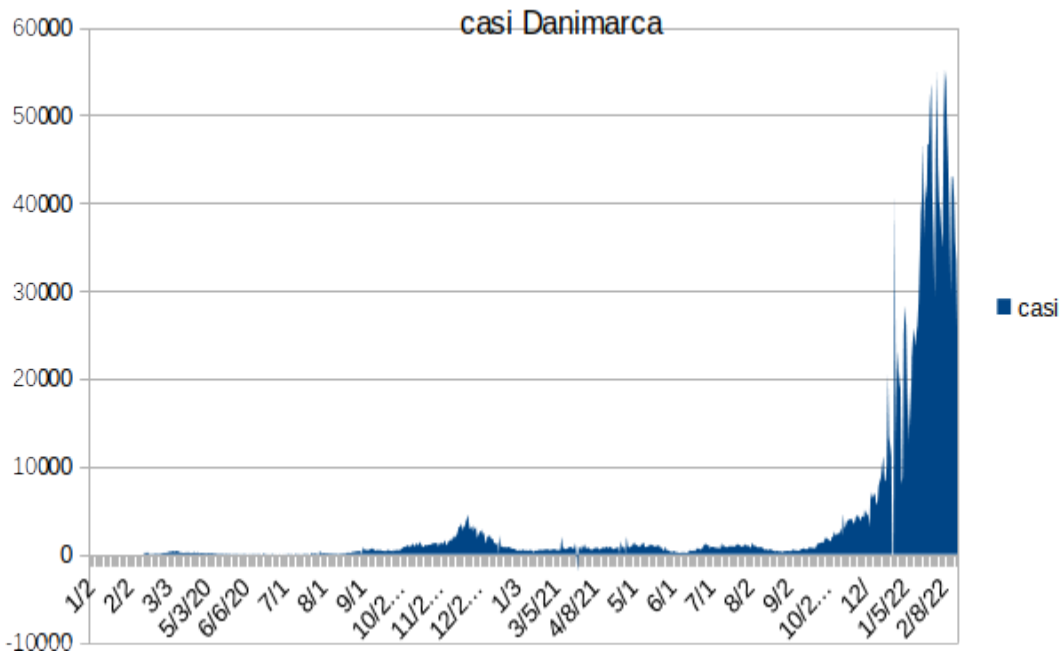
questi dati)…ma è anche uno dei paesi dove la variante Omicron 2 è ormai prevalente! Ha senso fare lo stesso anche da noi? Il Governo Italiano vuole interrompere lo stato di emergenza a fine Marzo 2022 e poi man mano tutte le restrizioni…sarà una mossa prudente? Io ed altri collegi nutriamo molti dubbi…

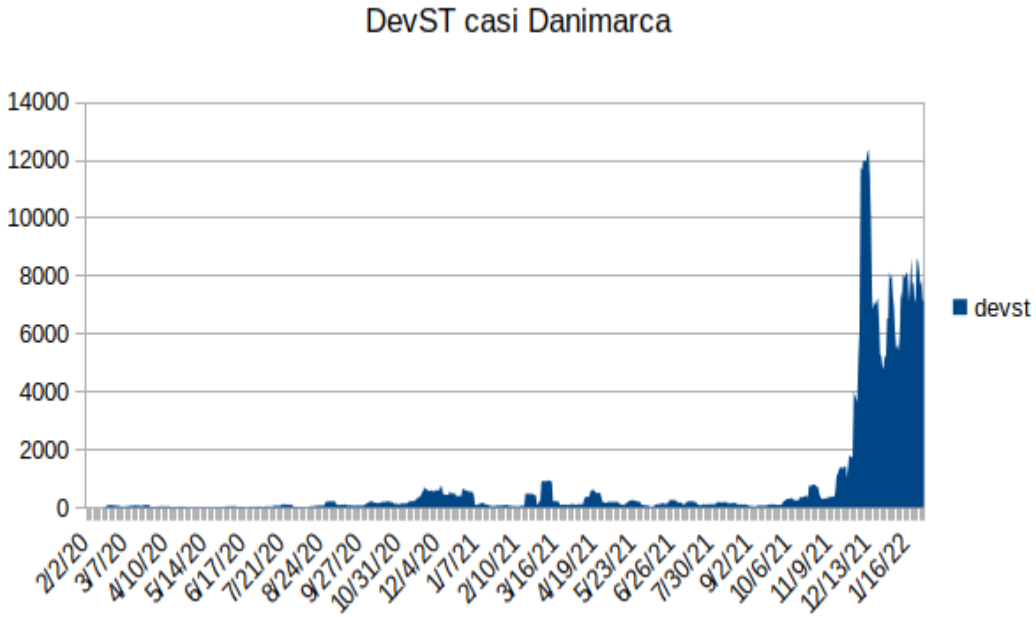
ANALISI DEL RUMORE NEI DATI: LA DEVIAZIONE STANDARD MOBILE!

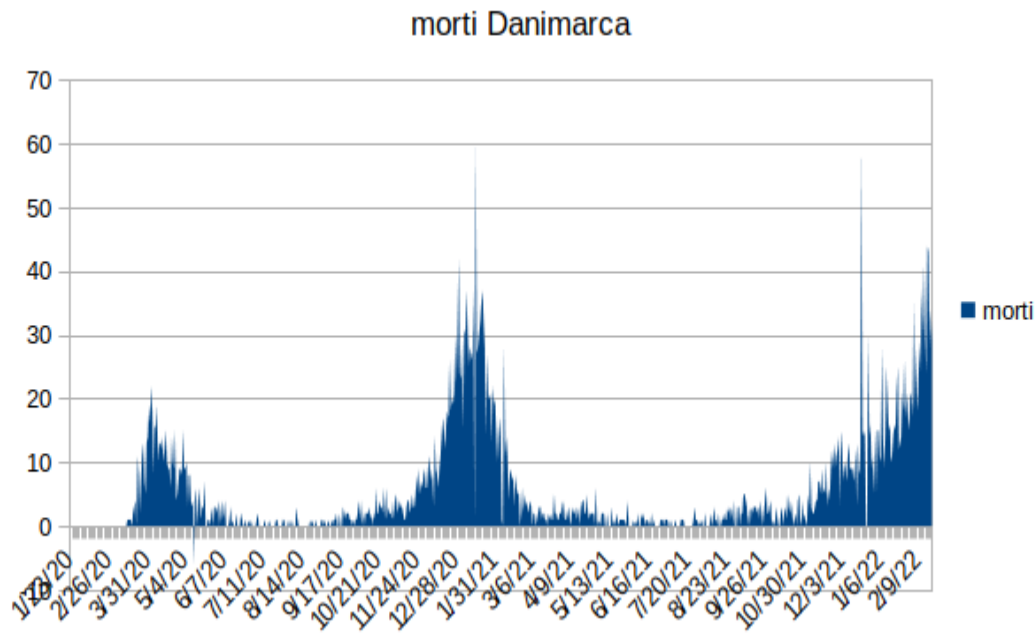
A questo punto introduco in questo articolo il “mio” sistema per analizzare il rumore fra i dati. Il razionale è molto semplice: se guardate bene le curve zoomandole noterete che queste non variano in modo continuo ma mostrano piccole o estese variazioni nell’arco della settimana, che diventano più evidenti quando i casi (o i morti) tendono ad aumentare. Questo ovviamente non significa che la domenica “magicamente” le diagnosi ed i morti diminuiscano… ma semplicemente dipende dal fatto che nei giorni festivi la reattività del sistema di rilevazione diminuisce! Per questo motivo di solito i siti non presentano i dati giornalieri “grezzi” ma mostrano la loro “media mobile” a 7 giorni (cioè per ogni giorno fanno la media fra quel giorno ed i 7 giorni precedenti). Tuttavia tale reattività è molto probabilmente legata anche all’incidenza dei casi e dei morti reale in quanto un sistema più o meno saturo tenderà anche a mostrare un maggior rumore nella rilevazione dei dati dovuto a maggiori imprecisioni che si vengono a creare nel reporting! Oltre a qusto fenomeno anche un’improvviso incremento (o decremento) dei casi può aumentare il “rumore” fra i dati giornalieri per una causa invece biologica. Da qui è nata l’idea (che non so se è davvero “nuova”…ma in letteratura non ho trovato nulla) di provare a studiare la “deviazione standard” mobile a 10 giorni invece della media mobile e provare a vedere se il rumore dei dati sia correlato con i picchi che si vedono nei dati grezzi! Come abbiamo già visto per gli articoli sull’analisi delle immagini con il local texture mapping presenti in questo blog ci sono vari modi per misurare questo rumore, tuttavia la deviazione standard è sicuramente la misura più semplice ed intuitiva, oltre che implementata in Excel con una funzione già inclusa di default nel software. Altre variabili di stima del rumore come entropia, kurtosi, energia, asimmetria, ecc… sono ricavabili con formule specifiche e saranno oggetto di un prossimo lavoro. Altri lavori simili conto di farli

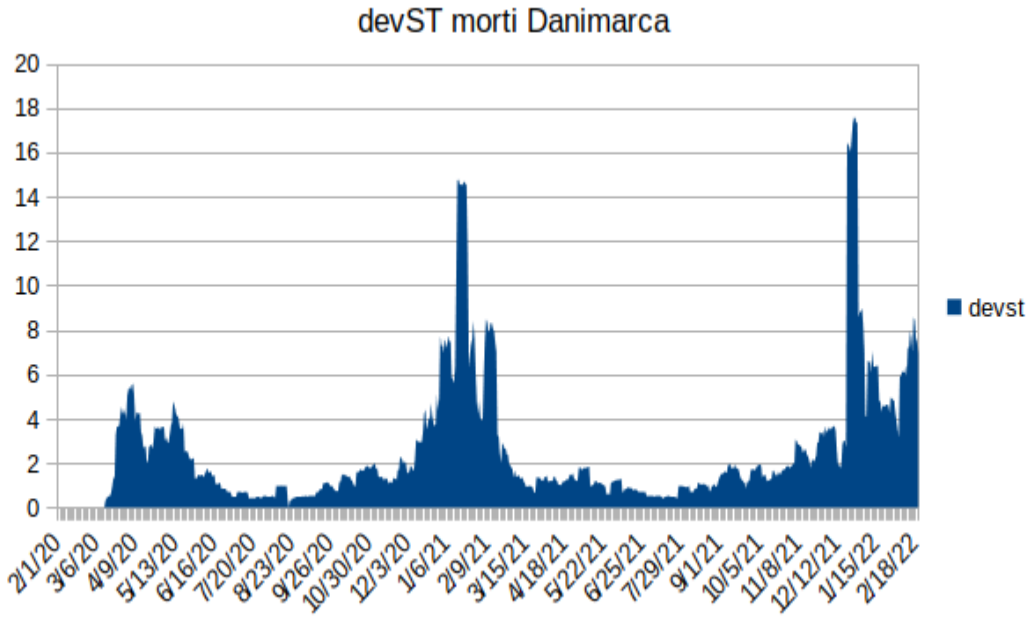
anche per lo studio di altri tipi di curve di dati oltre a quelle epidemiologiche.

Queste sono le curve della deviazione standard mobile relative a casi e morti della Danimarca comparate con le relative curve grezze:



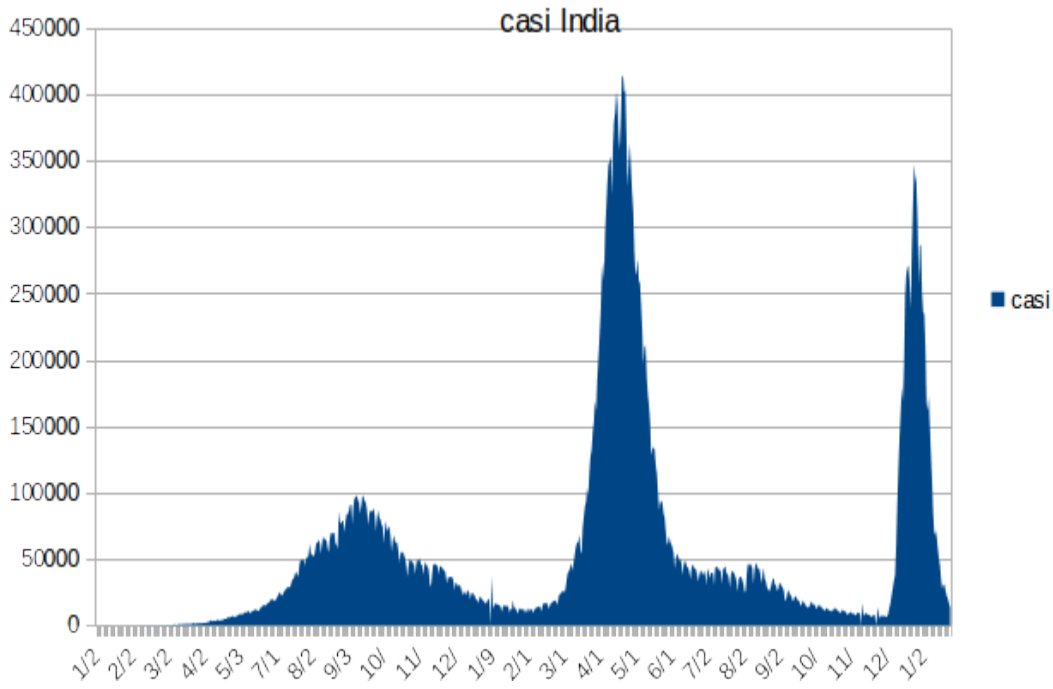

DevST casi Danimarca
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
2/2/20
3/7/20
4/10/20
5/14/20
6/17/20
7/21/20
8/24/20
9/27/20
10/31/20
12/4/20
1/7/21
2/10/21
3/16/21
4/19/21
5/23/21
6/26/21
7/30/21
9/2/21
10/6/21
11/9/21
12/13/21
1/16/22
devst

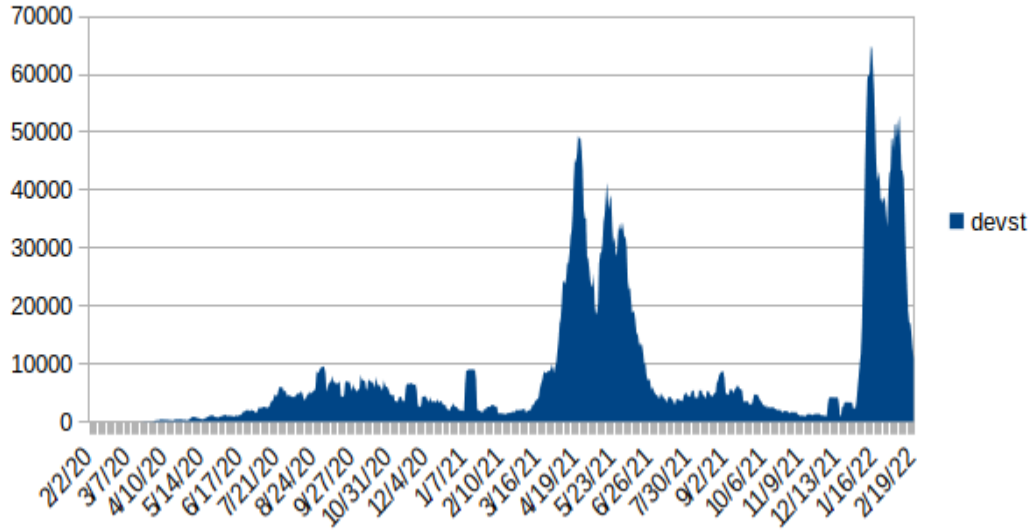

morti Danimarca
70
60
50
40
30
20
10
0
1/20/20
2/26/20
3/31/20
5/4/20
6/7/20
7/11/20
8/14/20
9/17/20
10/21/20
11/24/20
12/28/20
1/31/21
3/6/21
4/9/21
5/13/21
6/16/21
7/20/21
8/23/21
9/26/21
10/30/21
12/3/21
1/6/22
2/9/22
morti

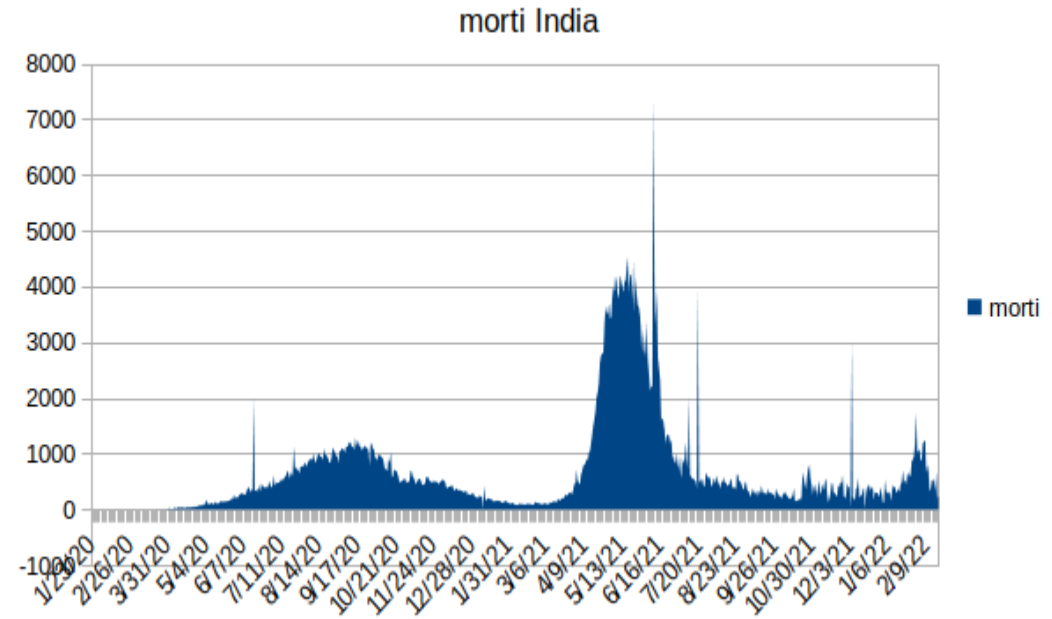


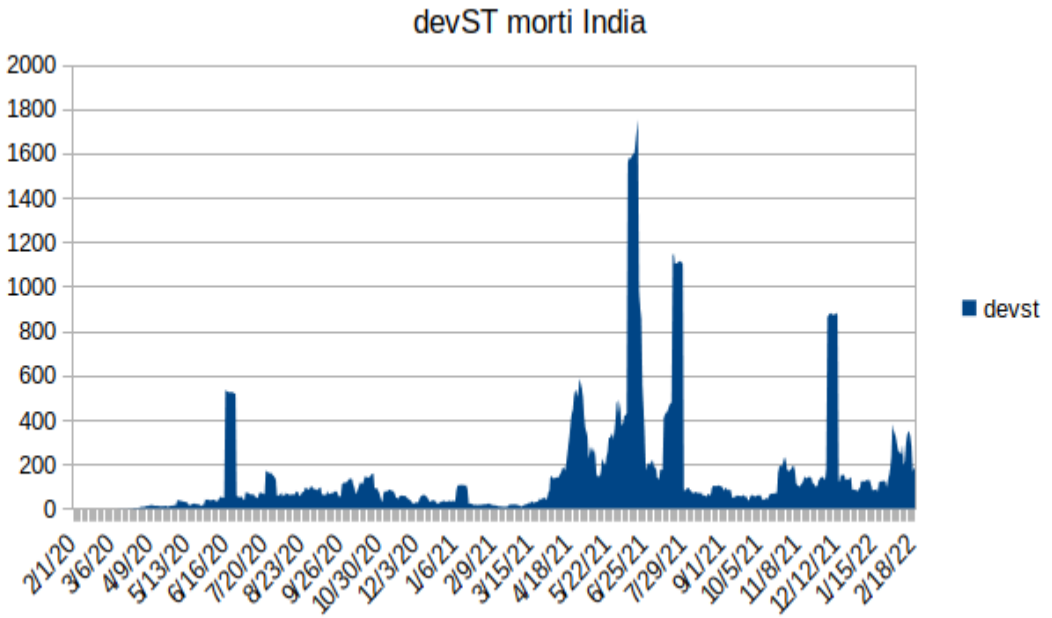
Sia le curve della dev ST dei casi sia quella dei morti mostrano come in realtà i picchi dovuti ad omicron siano associati ad almeno 2 picchi della deviazione standard nello stesso periodo di tempo! A mio parere (ma non posso dimostrarlo) questo dato è dovuto in prima ipotesi alla dominanza di omicron 2 (che crea un secondo picco sovrapposto al precedente ma più visibile alla dev st mobile) ed in secundis alla gestione della pandemia con eliminazione delle restrizioni anti-COVID (se si guardano bene le curve dev st si notano picchi anche in corrispondenza delle festività, giorni in cui le persone si sono aggregate). A ben guardare si nota come anche i picchi precedenti di contagi e morti siano associati ad una distribuzione eterogenea della dev st mobile nel tempo (dovuti forse anche in questi casi a sottovarianti?)

Le curve relative all'India (paese ove la variante indiana ha fatto molte vittime e si è differenziata in tante sottovarianti) confermano questa ipotesi mostrando almeno 3 picchi per la dev st nel periodo di prevalenza della variante indiana ed almeno 2 in quello relativo alla omicron (il secondo picco di casi di omicron potrebbe anche essere un artefatto dovuto alla rapida caduta dei casi)

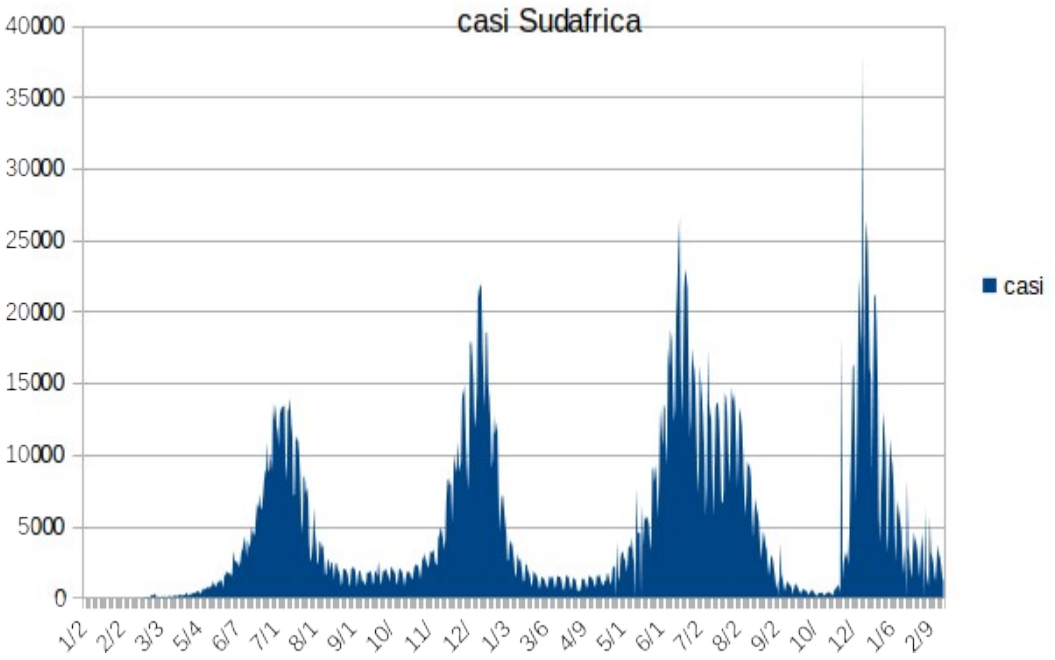

casi India
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
1/2
2/2
3/2
4/2
5/3
7/1
8/2
9/3
10/
11/
12/
1/9
2/1
3/1
4/1
5/1
6/1
7/2
8/2
9/2
10/
11/
12/
1/2
casi

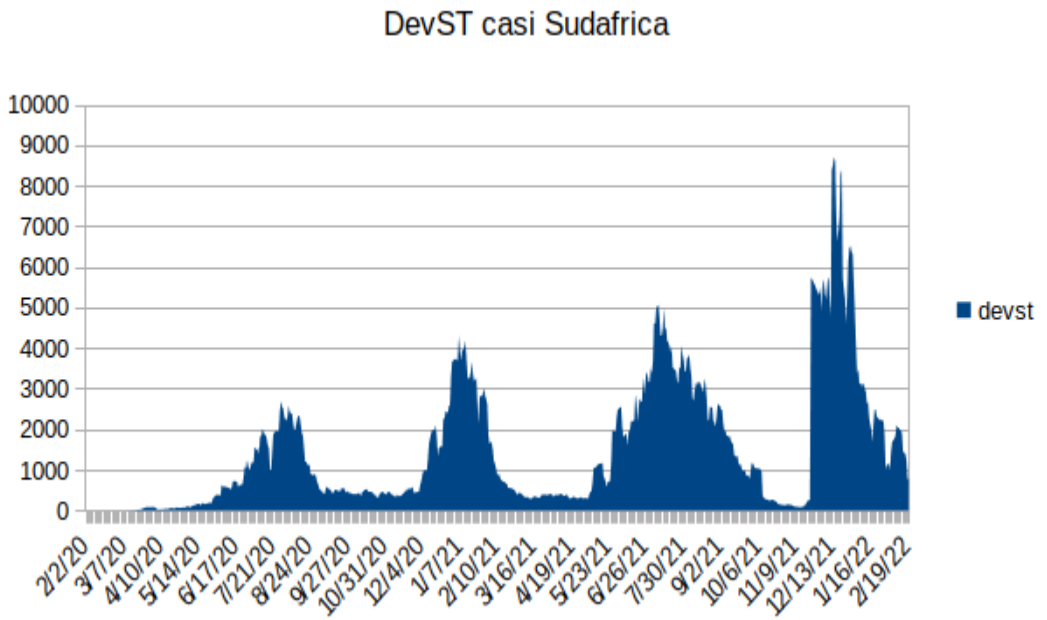

DevST casi India
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
2/2/20
3/7/20
4/10/20
5/14/20
6/17/20
7/21/20
8/24/20
9/27/20
10/31/20
12/4/20
1/7/21
2/10/21
3/16/21
4/19/21
5/23/21
6/26/21
7/30/21
9/2/21
10/6/21
11/9/21
12/13/21
1/16/22
2/19/22
devst

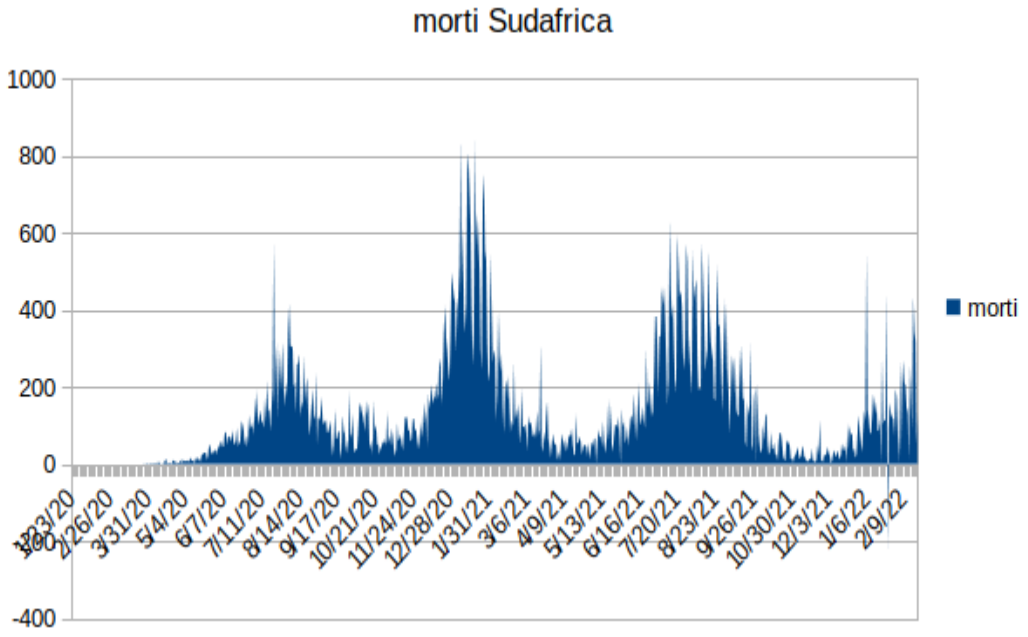


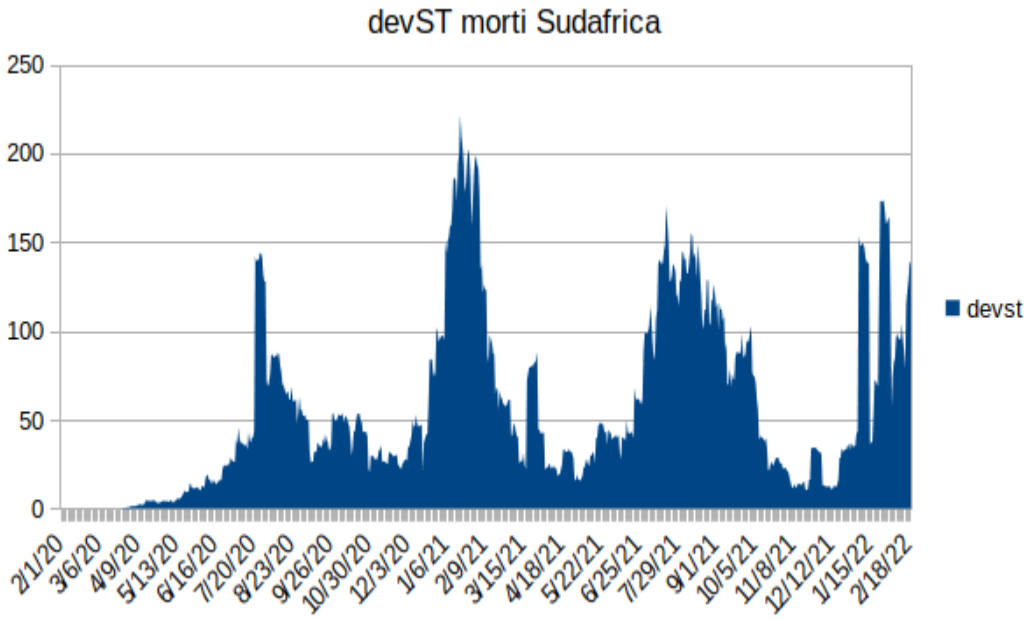


Analogo discorso si può fare con la variante omicron in sudafrica, dato che si ipotizza che tutte le sue sottovarianti più diffuse siano nate li

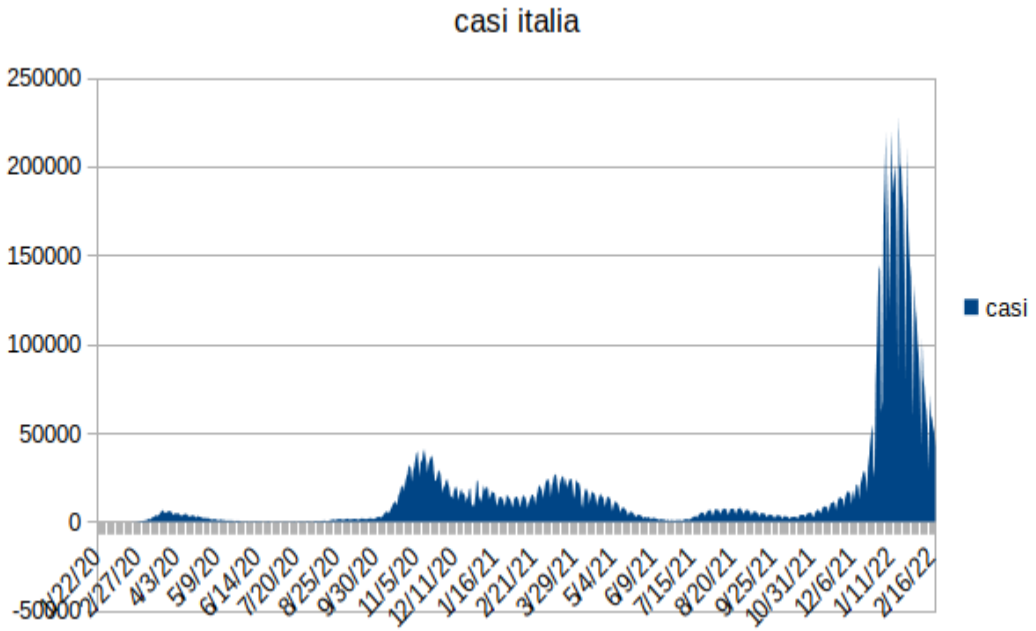

casi Sudafrica
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
1/2
2/2
3/3
5/4
6/7
7/1
8/1
9/1
10/
11/
12/
1/3
3/6
4/9
5/1
6/1
7/2
8/2
9/2
10/
12/
1/6
2/9
casi

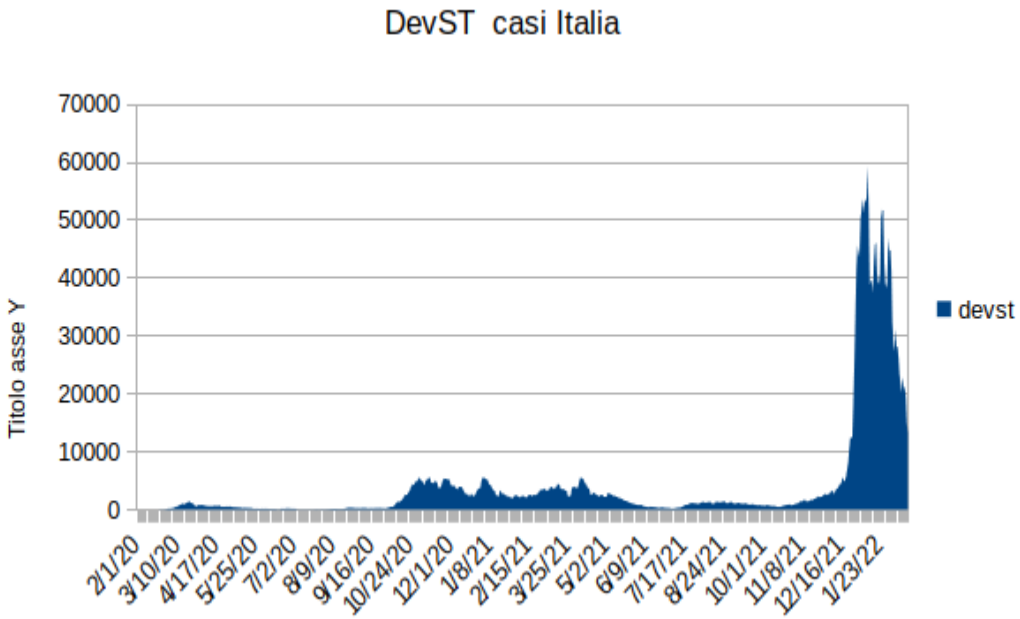

DevST casi Sudafrica
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2/2/20
3/7/20
4/10/20
5/14/20
6/17/20
7/21/20
8/24/20
9/27/20
10/31/20
12/4/20
1/7/21
2/10/21
3/16/21
4/19/21
5/23/21
6/26/21
7/30/21
9/2/21
10/6/21
11/9/21
12/13/21
1/16/22
2/19/22
devst

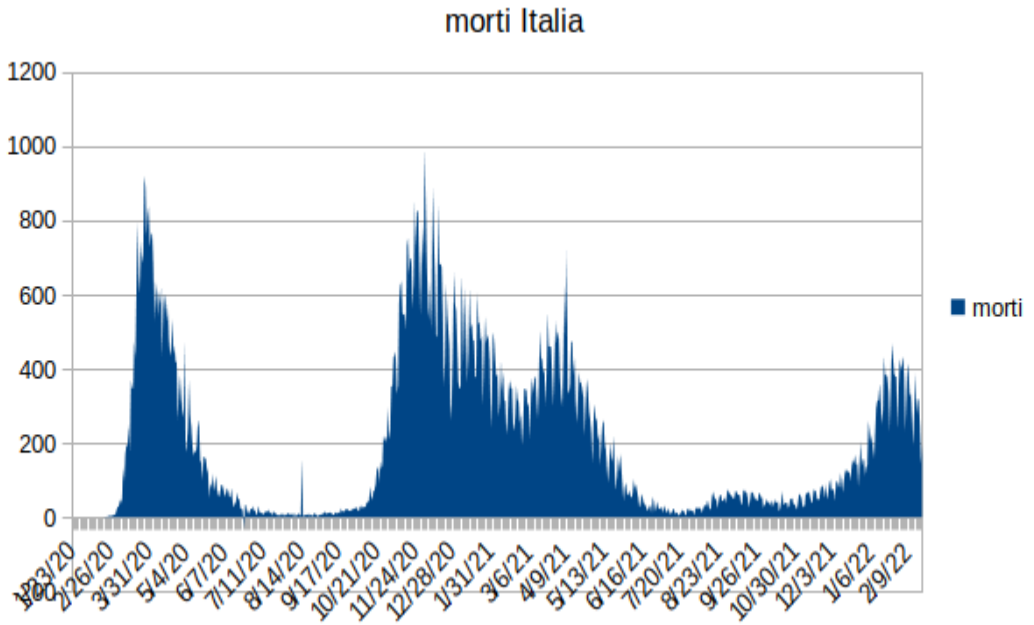

morti Sudafrica
1000
800
600
400
200
0
-400
2/26/20
3/31/20
5/4/20
6/7/20
7/11/20
8/14/20
9/17/20
10/21/20
11/24/20
12/28/20
1/31/21
3/6/21
4/9/21
5/13/21
6/16/21
7/20/21
8/23/21
9/26/21
10/30/21
12/3/21
1/6/22
2/9/22
morti

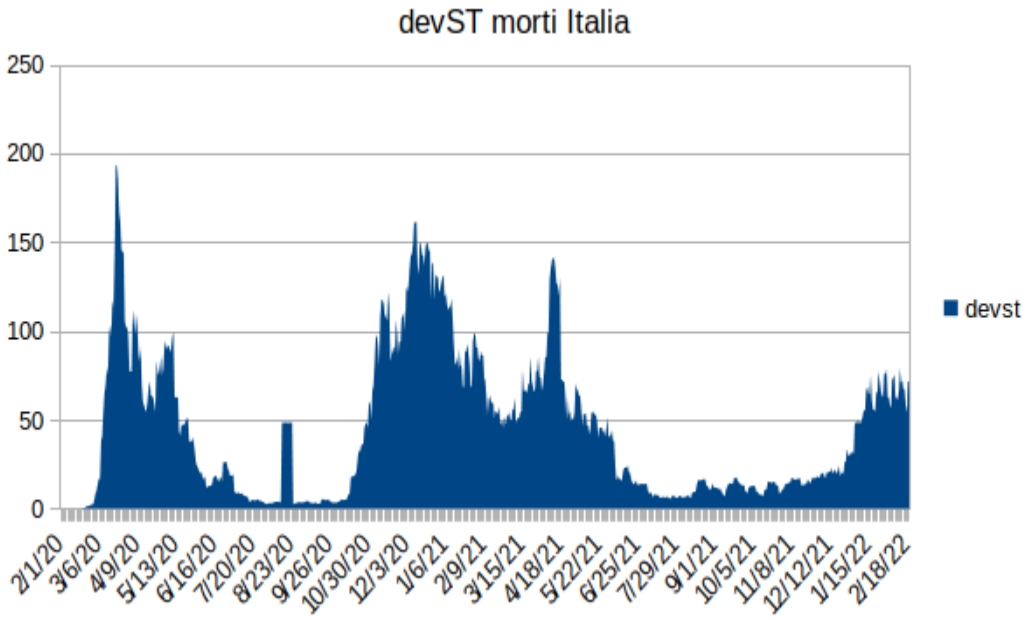

devST morti Sudafrica
250
200
150
100
50
0
2/1/20
3/6/20
4/9/20
5/13/20
6/16/20
7/20/20
8/23/20
9/26/20
10/30/20
12/3/20
1/6/21
2/9/21
3/15/21
4/18/21
5/22/21
6/25/21
7/29/21
9/1/21
10/5/21
11/8/21
12/12/21
1/15/22
2/18/22
devst

Le curve italiane della dev st mobile mostrano ancora un solo picco nell'ultimo periodo dominato da omicron…si può interpretare come due picchi "fusi"…o è in arrivo un'altra ondata visto che i valori di dev st, seppur in discesa, sono ancora alti?

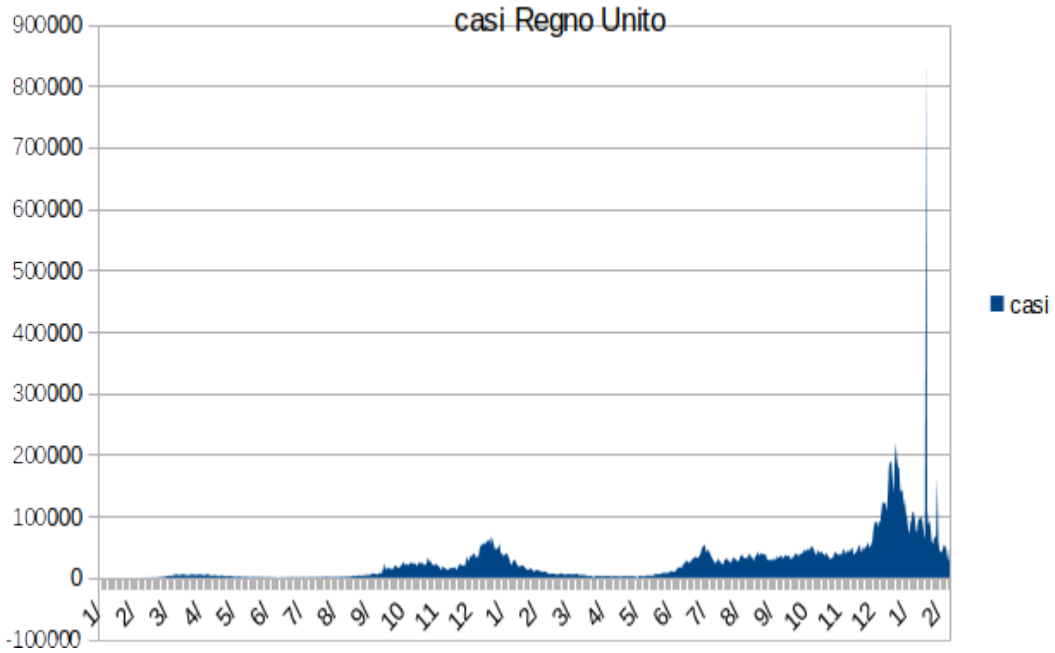


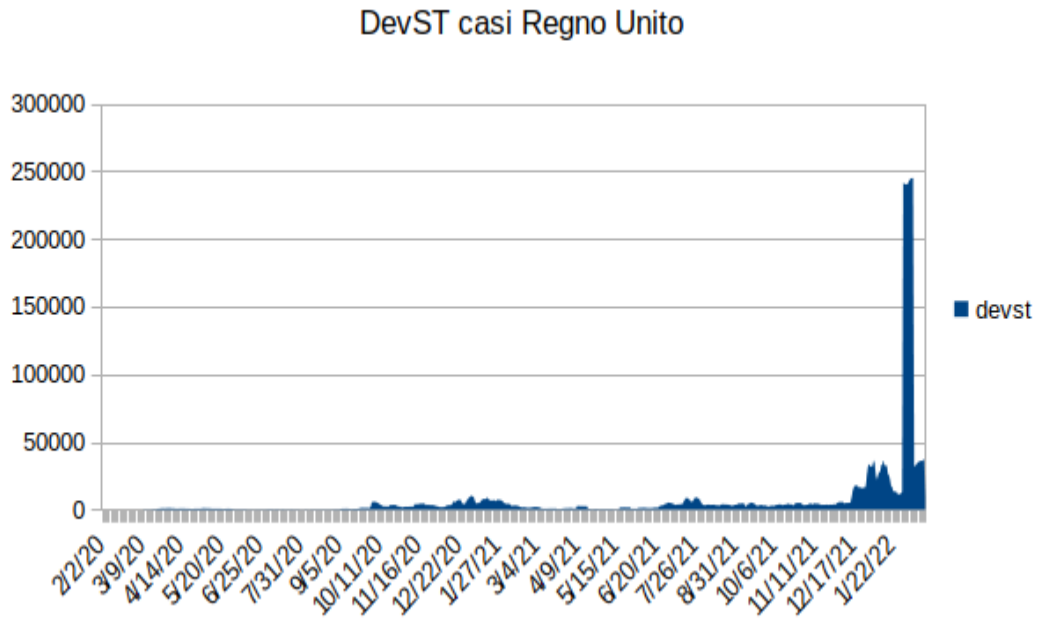


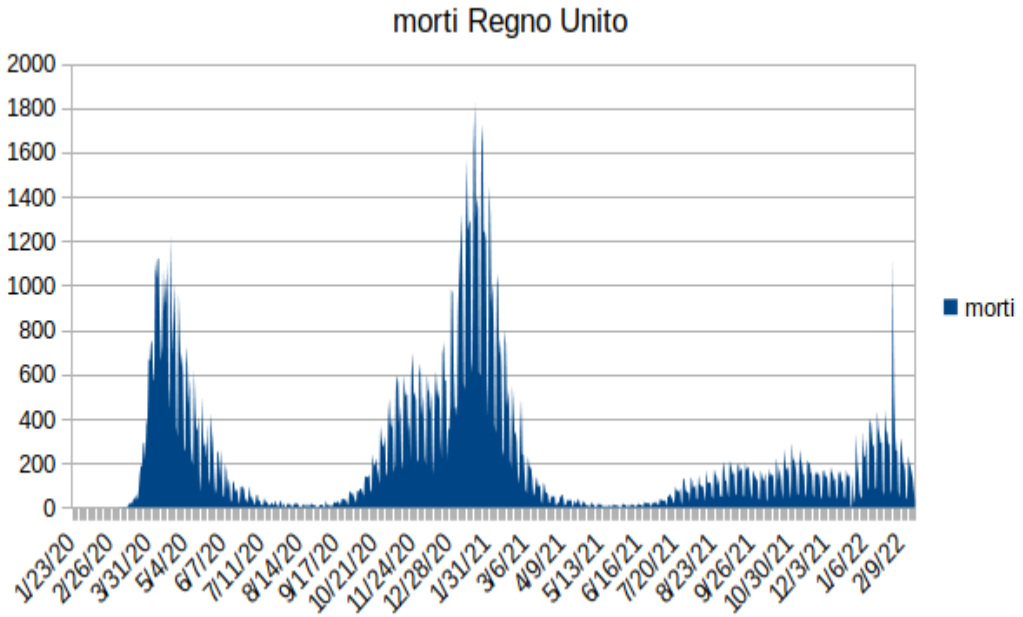

morti Italia
1200
1000
800
600
400
200
0
2/26/20
3/31/20
5/4/20
6/7/20
7/11/20
8/14/20
9/17/20
10/21/20
11/24/20
12/28/20
1/31/21
3/6/21
4/9/21
5/13/21
6/16/21
7/20/21
8/23/21
9/26/21
10/30/21
12/3/21
1/6/22
2/9/22
morti

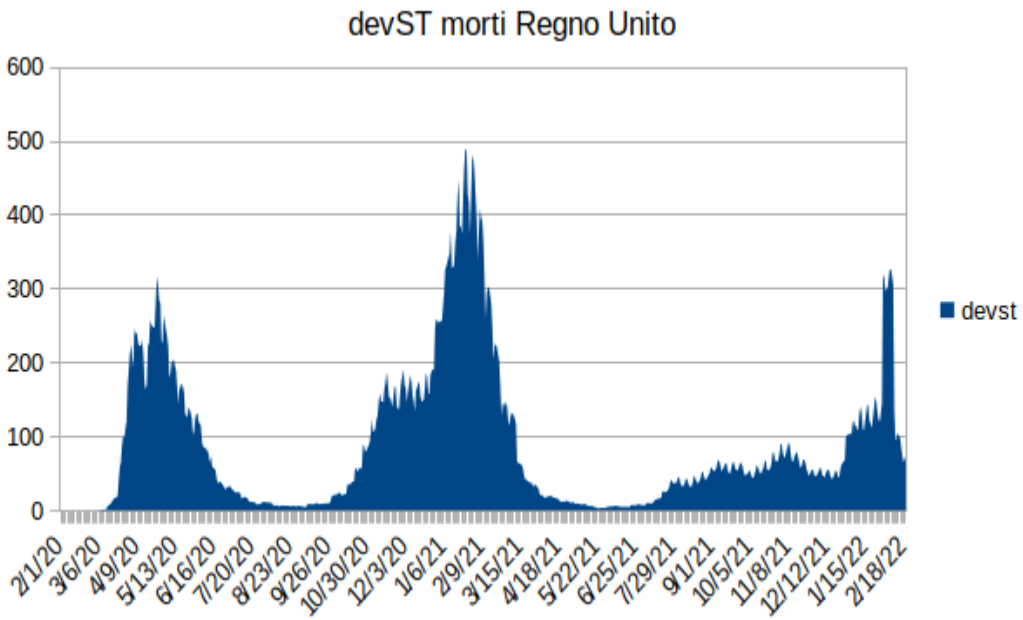

devST morti Italia
250
200
150
100
50
0
2/1/20
3/6/20
4/9/20
5/13/20
6/16/20
7/20/20
8/23/20
9/26/20
10/30/20
12/3/20
1/6/21
2/9/21
3/15/21
4/18/21
5/22/21
6/25/21
7/29/21
9/1/21
10/5/21
11/8/21
12/12/21
1/15/22
2/18/22
devst

Un discorso analogo si può fare con il Regno Unito

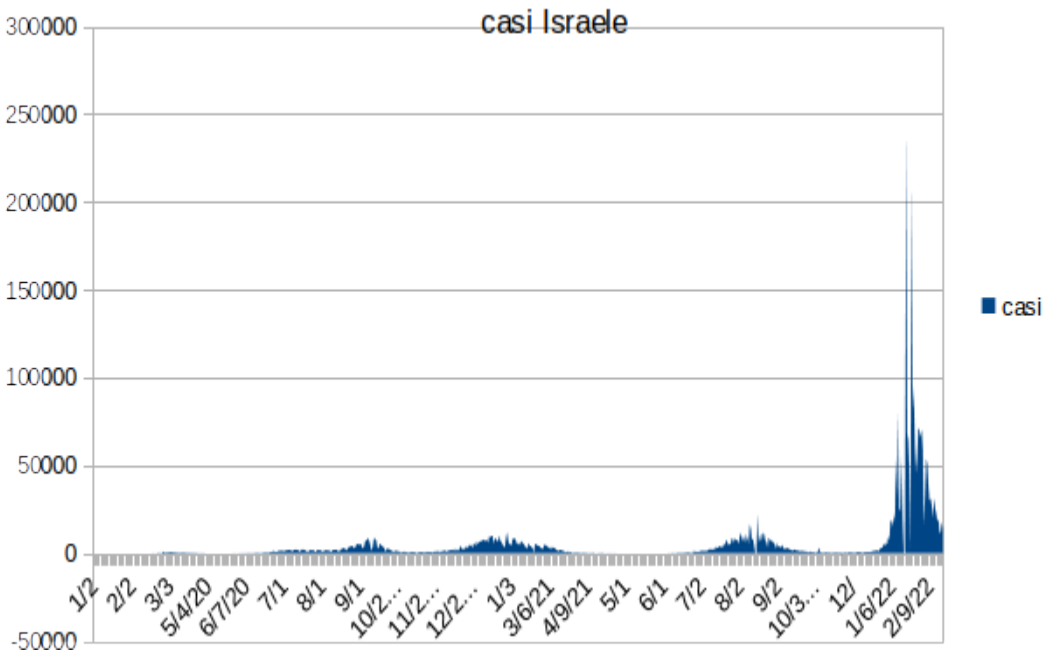


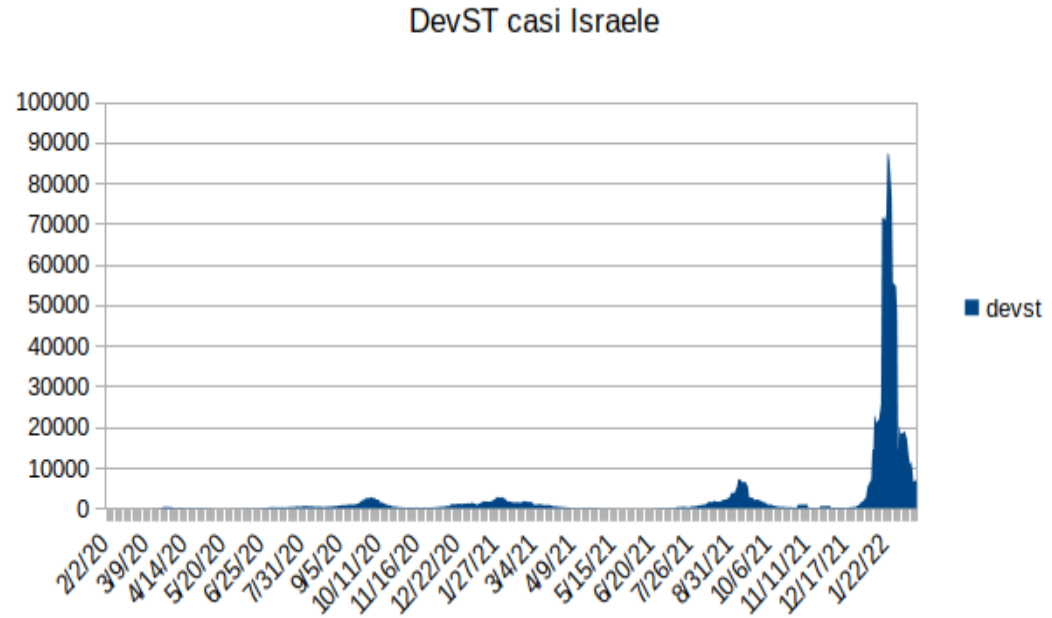


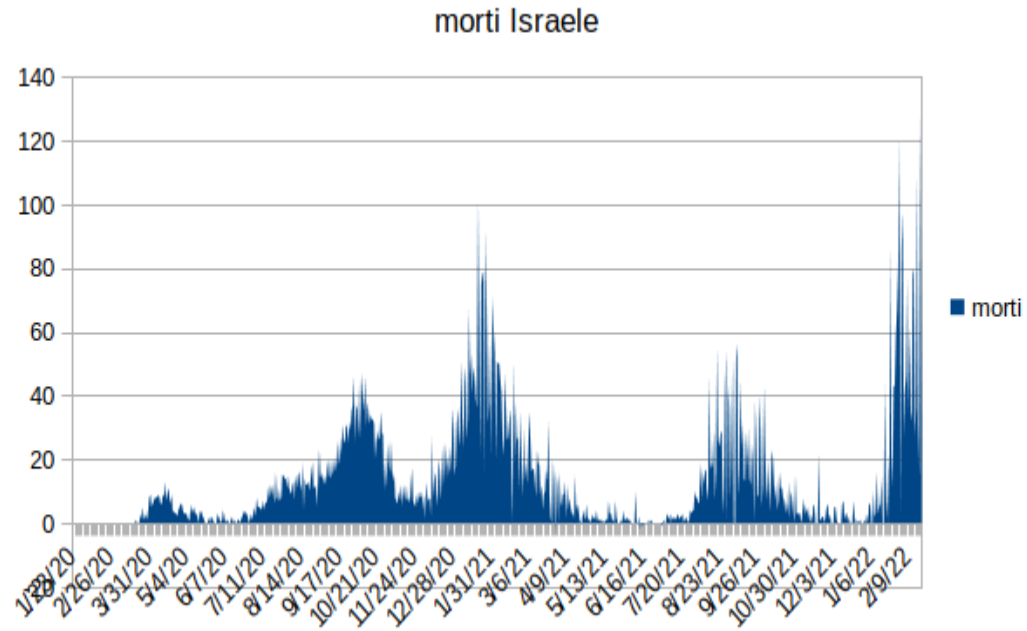

morti Regno Unito
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
1/23/20
2/26/20
3/31/20
5/4/20
6/7/20
7/11/20
8/14/20
9/17/20
10/21/20
11/24/20
12/28/20
1/31/21
3/6/21
4/9/21
5/13/21
6/16/21
7/20/21
8/23/21
9/26/21
10/30/21
12/3/21
1/6/22
2/9/22
morti

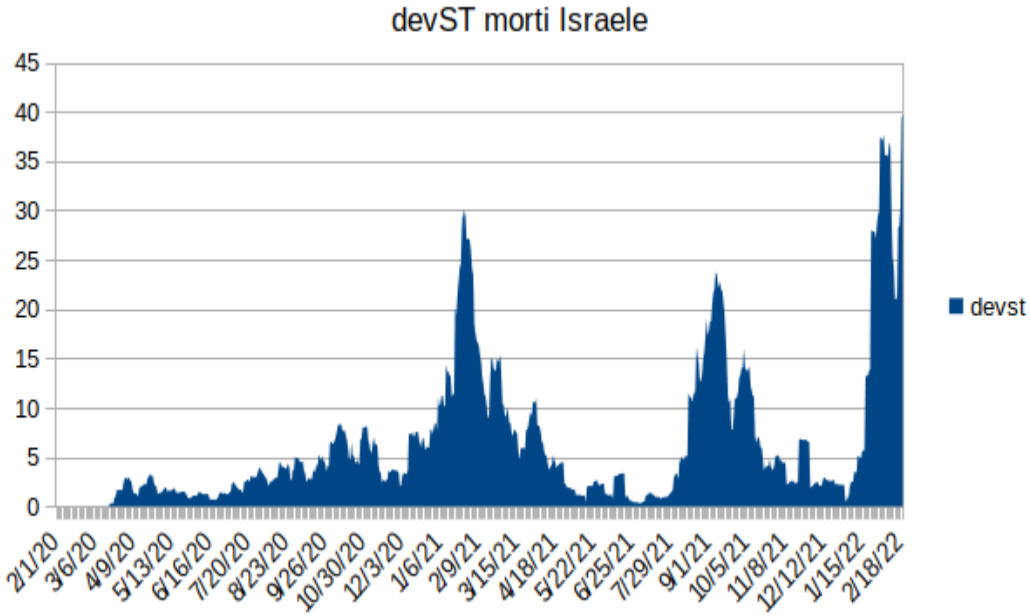

devST morti Regno Unito
600
500
400
300
200
100
0
2/1/20
3/6/20
4/9/20
5/13/20
6/16/20
7/20/20
8/23/20
9/26/20
10/30/20
12/3/20
1/6/21
2/9/21
3/15/21
4/18/21
5/22/21
6/25/21
7/29/21
9/1/21
10/5/21
11/8/21
12/12/21
1/15/22
2/18/22
devst

e per Israele (ove la dev st mostra un solo picco nei casi ma sembra mostrare già un secondo picco nei morti)

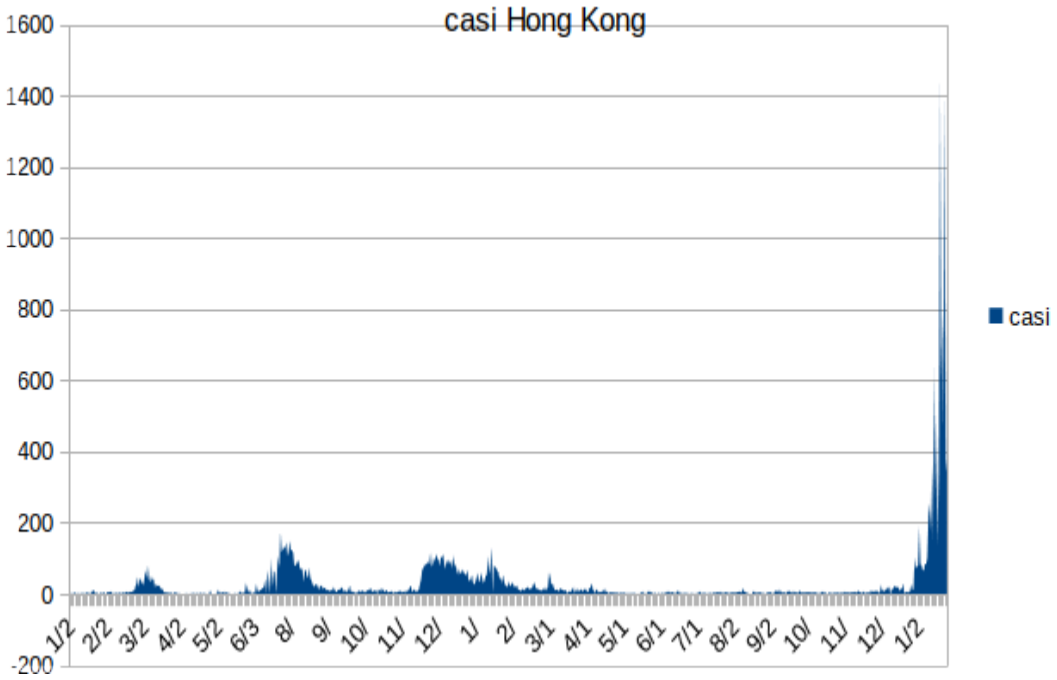


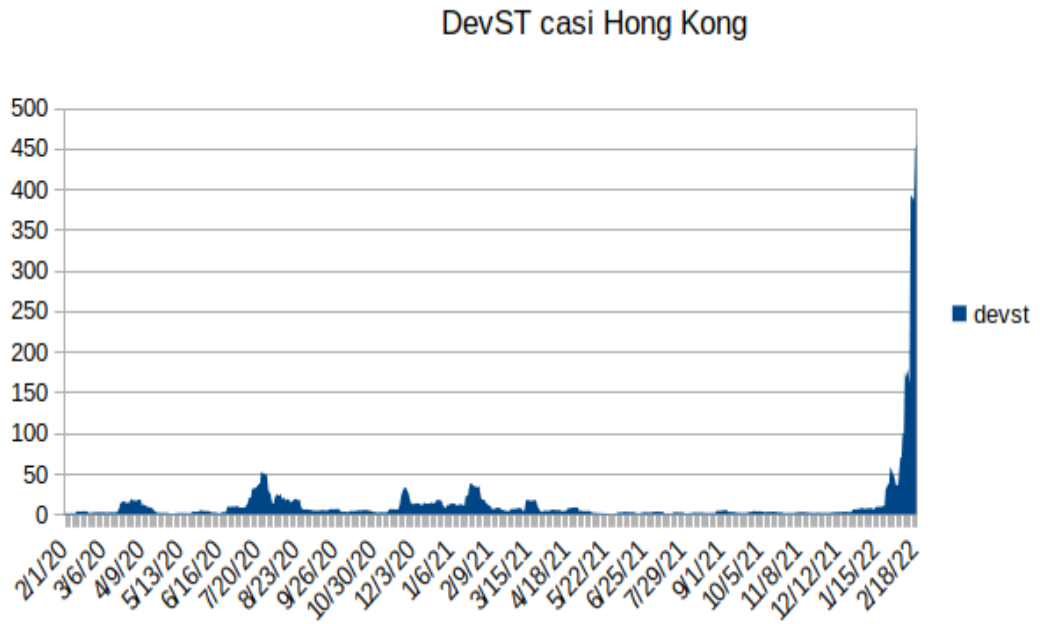


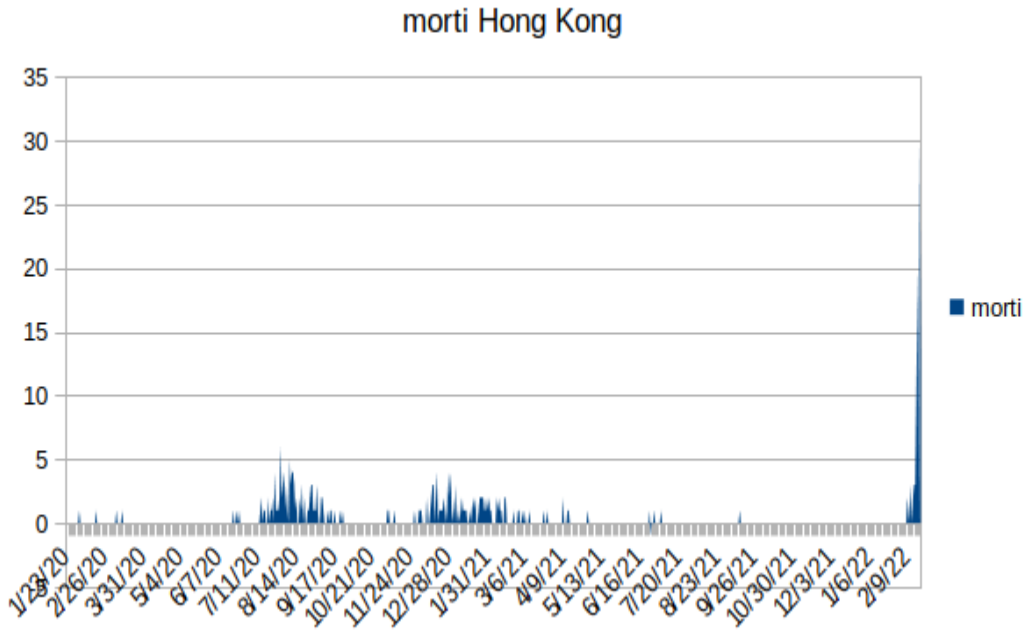

morti Israele
140
120
100
80
60
40
20
0
1/29/20
2/26/20
3/31/20
5/4/20
6/7/20
7/11/20
8/14/20
9/17/20
10/21/20
11/24/20
12/28/20
1/31/21
3/6/21
4/9/21
5/13/21
6/16/21
7/20/21
8/23/21
9/26/21
10/30/21
12/3/21
1/6/22
2/9/22
morti

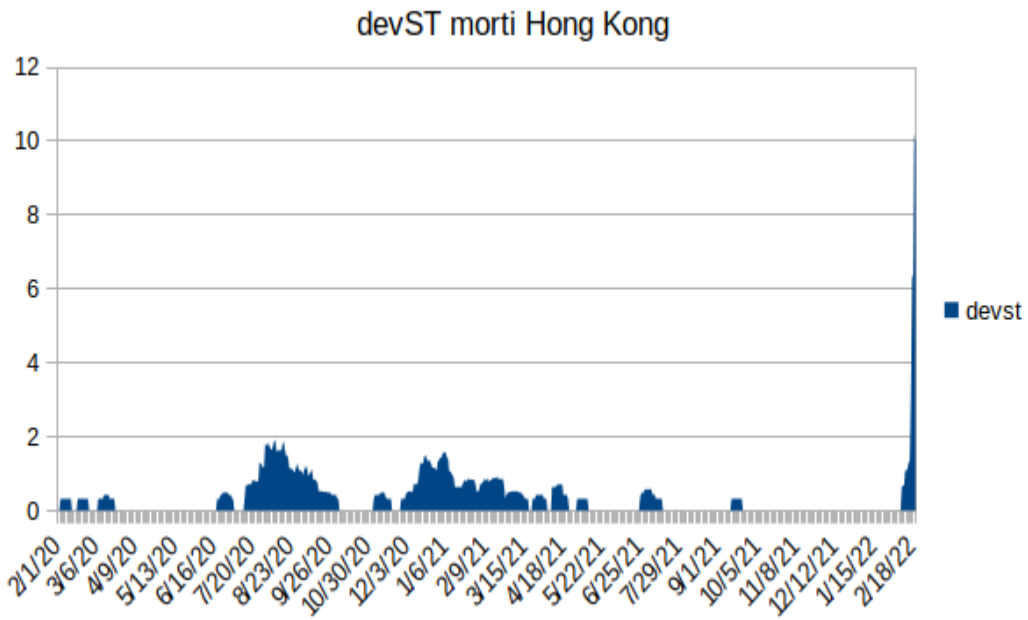

devST morti Israele
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
2/1/20
3/6/20
4/9/20
5/13/20
6/16/20
7/20/20
8/23/20
9/26/20
10/30/20
12/3/20
1/6/21
2/9/21
3/15/21
4/18/21
5/22/21
6/25/21
7/29/21
9/1/21
10/5/21
11/8/21
12/12/21
1/15/22
2/18/22
devst

Anche Hong Kong mostra un solo picco dei valori di dev st associato al recente incremento dei casi






morti Hong Kong
35
30
25
20
15
10
5
0
1/23/20
2/26/20
3/31/20
5/4/20
6/7/20
7/11/20
8/14/20
9/17/20
10/21/20
11/24/20
12/28/20
1/31/21
3/6/21
4/9/21
5/13/21
6/16/21
7/20/21
8/23/21
9/26/21
10/30/21
12/3/21
1/6/22
2/9/22
morti


devST morti Hong Kong
12
10
8
6
4
2
0
2/1/20
3/6/20
4/9/20
5/13/20
6/16/20
7/20/20
8/23/20
9/26/20
10/30/20
12/3/20
1/6/21
2/9/21
3/15/21
4/18/21
5/22/21
6/25/21
7/29/21
9/1/21
10/5/21
11/8/21
12/12/21
1/15/22
2/18/22
devst

BIBLIOGRAFIA:

Mohapatra et al. 2022. SARS-CoV-2 and its variants of concern including Omicron: looks like a never ending pandemic

Yamasoba et al. 2022. Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 variant

Kumar et al. 2022. Omicron (BA.1) and Sub-Variants (BA.1, BA.2 and BA.3) of SARS-CoV-2 Spike Infectivity and Pathogenicity: A Comparative Sequence and Structural-based Computational Assessment

Zhou et al. 2022. SARS-CoV-2 Omicron BA.2 Variant Evades Neutralization by Therapeutic Monoclonal Antibodies

Wiegand et al. 2022. The rise and fall of SARS-CoV-2 variants and the emergence of competing Omicron lineages

NeuroCOVID

Articolo disponibile anche su **ZeroTalkItalia++**

Come avevo già anticipato nella mia **precedente review sul Long COVID**, con quest'ultimo articolo sulla COVID-19 ci concentreremo sulle conseguenze più prettamente neurologiche della malattia a lungo termine. Nel precedente articolo avevo già accennato ad alcuni sintomi neurologici causati dal virus soffermandomi sugli effetti che questi ha a livello del resto del corpo (come ad esempio l'astenia correlata ai danni a livello polmonare e cardiaco), in questo testo invece descriveremo più in dettaglio la sindrome neurologica da COVID-19 (detta NeuroCOVID) e cercheremo correlazioni di questa con parametri anatomopatologici e strumentali. Per finire tratterò poi una t(esi prettamente speculativa di correlazione fra la NeuroCOVID e una misteriosa encefalite di sospetta origine virale (mai confermata) avvenuta nel secolo scorso: l'encefalite di Von Economo (tesi speculativa che, come vedremo, mostrerà interessanti deduzioni anche per quanto riguarda l'origine della malattia da COVID-19 e la sua possibile evoluzione futura).

Per iniziare proviamo a descrivere cos'è clinicamente la NeuroCOVID elencandone alcune caratteristiche: affaticamento, cefalea, vertigini, vomito, crisi epilettiche, disturbi della coscienza, disturbi cognitivi, anosmia, neuropatie periferiche (Guillain Barrè), encefalopatie, eventi ischemici cerebrali acuti (causati dalla nota tendenza alla trombofilia data dal virus) e disturbi del movimento (parkinsonismo) (Correia et al. 2020). In particolare la sintomatologia relativa ai disturbi del movimento ha un prevalenza non trascurabile nei pazienti colpiti dalla COVID-19 (Khoshnood et al. 2021) ed è spesso discussa anche in altre review sia in correlazione alla malattia stessa sia come conseguenza secondaria del lockdown e dei suoi effetti sociali per quanto riguarda la malattia di Parkinson (Anghelescu et al. 2021)

A livello biochimico e biologico è stato dimostrato che il virus è in grado di infettare i neuroni umani tramite il recettore ACE2 da loro espresso (Ramani et al. 2020) ed è anche in grado di produrre danni nel loro

contesto con vari meccanismi: induzione della formazione di proteine amiloidogeniche (Idrees et al. 2021) e loro diffusione (Liu et al. 2021), attivazione della microglia (Poloni et al. 2021) e dismetabolismo del ferro (Sfera et al. 2020). E' stato inoltre dimostrato un suo effetto deleterio sui neuroni dopaminergici (Han et al. 2021) ed è stata descritta anche la cascata di eventi di interazione molecolare che dall'infezione porta alla sintomatologia parkinsoniana (Estrada et al. 2021).

Sono ovviamente stati condotti anche numerosi studi di neuroimaging sui pazienti affetti dalla NeuroCOVID; in particolare la RM ha evidenziato in acuto sia lesioni di tipo ischemico/emorragico diffuse sia alterazioni meningee, vascolari e da demielinizzazione che nella maggior parte dei casi tendono a normalizzarsi nel follow-up (ad eccezione delle microemorragie), con un numero ristretto di pazienti che mostrano invece complicazioni tardive o aggravamento. L'imaging RM perfusivo segue un pattern simile con comparsa di alterazioni in acuto che col tempo tendenzialmente normalizzano, mentre la volumetria cerebrale mostra dapprima riduzione ma successivamente normalizzazione in seguito a trattamento con corticosteroidi. Non sono state invece rilevate alterazioni alla spettroscopia RM. La PET con FDG ha mostrato nei pazienti studiati ipometabolismo (anche persistente) a livello dei lobi temporali e delle insule (Lersy et al. 2022).

Un'altro studio (Morassi et al. 2020) ha eseguito FDG-PET, MRI e SPECT con FP-CIT (Datscan) a 2 pazienti affetti da parkinsonismo NeuroCOVID-correlato mostrando netta irregolarità della SPECT con FP-CIT con ipocaptazione del radiofarmaco a livello dei gangli della base associata a loro ipermetabolismo alla FDG PET (evidente anche a livello del tronco encefalico, del cervelletto e delle porzioni mesiali dei lobi temporali ed associato ad ipometabolismo corticale diffuso a livello di aree rilevate atrofiche alla MRI). Secondo gli Autori tale quadro è da associare agli effetti tossici/da disconnessione del virus nelle aree atrofiche ed ad infiammazione indotta a livello delle aree ipercaptanti.

Dato che una delle ipotesi più in voga per la genesi della NeuroCOVID è che il virus raggiunga il cervello tramite i nervi olfattivi (da qui l'anosmia tipica della malattia) e da li si diffonda in modo simile a quanto descritto da **Braak** per l'alfa-sinucleina nel Parkinson passando per il tronco

encefalico, sarebbe a mio avviso molto interessante provare a fare un'indagine **SPM** su delle immagini SPECT FP-CIT di questi pazienti a confronto con dei normali e nel follow-up, utilizzando una metodica che consenta di analizzare le minime differenze che potrebbero essere presenti a livello del "fondo" delle immagini (Galati et al. 2013) e che durante la specialità con il resto del gruppo con cui collaboravo avevo già utilizzato con successo per la mia tesi di specializzazione sulla malattia di Parkinson (dati mai pubblicati), nel confronto fra i generi (Galati et al. 2015) e nello studio dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (Balma et al. 2017).

Dopo questa carrellata di auto-citazioni 😀 passiamo alla parte più speculativa dell'articolo: E' possibile che nel passato ci sia già stata un'epidemia simil-influenzale che in realtà sia stata causata da un coronavirus analogo al SARS CoV 2 e non da un virus influenzale? Brussow e collaboratori (2021) sostengono che una malattia molto simile alla COVID-19 si sia diffusa fra il 1889 ed il 1891 con il nome di "Influenza Russa". All'epoca ovviamente non si avevano le conoscenze per rilevare l'agente eziologico della malattia, ma ci sono stati comunque tramandati dei resoconti clinici molto dettagliati dai medici dell'epoca, i quali parlano di una malattia più grave dell'influenza, caratterizzata spesso da insufficienza respiratoria, febbre elevata ed anosmia, che reinfetta le persone già contagiate (al contrario dei virus influenzali), più comune nei posti ove convivono animali ed umani e con spesso sequele a lungo termine simili al long-COVID ed al NeuroCOVID Nelle prime società industriali la produzione agricola spesso non bastava a coprire i fabbrisogni quindi si allevavano e vendevano animali anche in città, erano molto colpiti anche gli allevatori di cavalli e queste persone più spesso si reinfettavano delle altre. Questi dati sono spaventosamente simili alla COVID-19 e correlerebbero con una trasmissione zoonotica e di zoonosi inversa (con quindi reinfezione da nuove varianti sviluppate negli animali). Purtroppo dai campioni biologici dell'epoca, troppo vecchi, non è stato possibile rilevare nulla (al contrario dell'influenza spagnola in cui dei "paleobiologi" sono riusciti a trovare e sequenziare il virus), tuttavia gli Autori dello studio hanno un probabile candidato per l'influenza "russa" di fine 1800… un candidato

che circola ancora oggi fra noi! il **coronavirus OC43!** (attualmente uno dei maggiori responsabili del raffreddore comune) Questo virus infatti potrebbe aver causato la pandemia del 1800 tramite passaggio di specie (verosimilmente dal cavallo, dal topo o da altri animali domestici infettati da coronavirus simili) e da li essersi adattato man mano all'essere umano a suon di mutazioni in modo simile a come ha fatto la variante Omicron del SARS CoV 2, fino a diventare un virus "innocuo". Se questa ipotesi fosse vera potrebbe essere non solo una spiegazione convincente sulle origini reali del SARS CoV 2, ma potrebbe anche farci pensare che l'epidemia da COVID-19 stia lentamente volgendo al termine con la comparsa della variante Omicron (anche se il recente **rialzo di contagi e ricoveri ancora non fa ben sperare**). Tuttavia questa ipotesi non porta solo buone notizie se pensiamo ad un altra malattia "misteriosa" comparsa alcuni decenni dopo l'Influenza Russa e di cui non è mai stato trovato l'agente eziologico: l'**encefalite letargica di Von Economo**! Questa malattia, che si manifestava con sonnolenza e parkinsonismo (dando anche dei decessi) è comparsa negli anni 20 del 1900 poco dopo l'epidemia di Influenza Spagnola (di cui si è sempre ritenuta una possibile conseguenza) e dopo un po' è sparita misteriosamente … capite però da soli che se fosse vera l'ipotesi di un "Influenza Russa" da coronavirus comparsa alcuni decenni prima, con una clinica neurologica simile alla COVID-19, non c'è da ben sperare per il prossimo futuro se si pensa alla Von Economo! (Shorter et al. 2020, Eldeeb et al. 2020, Badrfam et al. 2020).

Al netto di questi dati ho cercato su PubMed informazioni su un eventuale neurotropismo del coronavirus OC43, sulla possibile insorgenza di "sindromi neurologiche" date da infezioni da questo virus in soggetti fragili e sulla ricerca di eventuali meccanismi molecolari dietro questi quadri clinici… e le notizie purtroppo non sono belle!

Kasereka e collaboratori (2020) hanno descritto un caso di encefalite "letargica" dato da un'infezione da coronavirus OC43 in un paziente immunocompromesso, con una clinica non dissimile dalla Von Economo (negli immunocompromessi è possibile che l'equilibrio fra virus e sistema immunitario si rompa rendendo la malattia più aggressiva e simile alla sua forma "ancestrale"?). In generale è ben noto in letteratura

il neurotropismo dei coronavirus ed il fatto che possano dare infezioni a livello del SNC (Almqvist et al. 2020) ed è stata descritta anche la possibilità per il coronavirus dell'epatite murina MHV-A59 di infettare i gangli della base nei topi (Fishman et al. 1985).

St-Jean e collaboratori nel 2004 avevano già dimostrato il neurotropismo del coronavirus OC43 e la sua similitudine a livello di genoma con il coronavirus dell'epatite murina MHV-A59. Lo stesso autore ha anche dimostrato come il coronavirus OC43 possa anche mutare in coltura per meglio adattarsi alle cellule nervose ospiti durante infezioni persistenti. Anche Arbour e collaboratori nel 1999 avevano dimostrato gli effetti dell'infezione acuta e persistente di neuroni da parte del coronavirus OC43, mentre Edwards e collaboratori nel 2000 avevano descritto l'attivazione delle cellule gliali da parte dello stesso patogeno (tutti questi articoli con autori diversi sono stati fatti dallo stesso gruppo di lavoro).

Sono state trovati inoltre linfociti T reattivi contro il coronavirus OC43 e la mielina nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla (Boucher et al. 2006), oltre ad anticorpi specifici per questo ed altri coronavirus nel liquor di pazienti affetti da Malattia di Parkinson (Fazzini et al. 1992). Potrebbero quindi le infezioni da coronavirus, alla luce di questi dati, avere un importante ruolo nella genesi non solo del NeuroCOVID ma anche dal Parkinson idiopatico e di altre ancora misteriose malattie del SNC? Potrebbe quindi ritornare in auge la ormai quasi abbandonata "ipotesi virale" della Malattia di Parkinson? (che era stata ipotizzata a seguito dell'encefalite di Von Economo?) Sicuramente le idee speculative illustrate in questo articolo necessitano di ulteriori studi per essere verificate… e di sicuro se fossi io a condurli non perderei di vista nei prossimi anni i pazienti ora affetti dalla COVID-19 e, oltre a ripetuti controlli clinici nel tempo, li sottoporrei anche ad esami di imaging per verificare se e come le alterazioni anatomo-funzionali persistano nel tempo ed evolvano. La causa dell'encefalite di Von Economo non è mai stata trovata… ed a mio parere ciò è compatibile col fatto che l'infezione causale possa essere avvenuta decenni prima! Personalmente sarei molto curioso da un lato di verificare a distanza di tempo la persistenza delle alterazioni già rilevate mediante la MRI e la FDG PET (che

potrebbero anche permetterci di rilevare in anticipo i pazienti a rischio e provare a sottoporli a dei trattamenti preventivi) e, da un punto di vista più “personale”, sarei molto tentato (se potessi…) ad usare il Datscan con le “mie” metodiche pensate anni fa per lo studio dell’innervazione monoaminergica extrastriatale, in modo da confermare se la causa delle alterazioni metaboliche, funzionali ed anatomiche non sia da ricercare nella denervazione monoaminergica e conseguente atrofia da disconnessione (in modo simile a quanto descritto anche da Braak per la Parkinson-Demenza/Demenza a corpi di Lewy)

BIBLIOGRAFIA:

Correia et al. 2020. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review

Khoshnood et al. 2021. Parkinson’s disease and COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Anghelescu et al. 2021. Effects of the COVID-19 Pandemic on Parkinson’s Disease: a Single-Centered Qualitative Study

Ramani et al. 2020. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids

Idrees et al. 2021. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration

Liu et al. 2021. Highly efficient intercellular spreading of protein misfolding mediated by viral ligand-receptor interactions

Poloni et al. 2021. COVID- 19- related neuropathology and microglial activation in elderly with and without dementia

Sfera et al. 2020. COVID-19, ferrosenescence and neurodegeneration, a mini-review

Han et al. 2021. SARS-CoV-2 Infection Causes Dopaminergic Neuron Senescence

Estrada et al. 2021. Cascading from SARS-CoV-2 to Parkinson’s Disease through Protein-Protein Interactions

Lersy et al. 2022. Evolution of Neuroimaging Findings in Severe COVID-19 Patients with Initial Neurological Impairment: An Observational Study

Galati et al. 2013. Activity normalization in SPECT with I123-ioflupane: removing the background without losing the target. Presentazione orale Congresso Nazionale AIMN Torino 2013.

Galati et al. 2015. FP-CIT activity normalization in SPM analysis. The (reproducible) relativity in gender comparison. Presentazione orale Congresso Nazionale AIMN Rimini 2015

Balma et al. 2017. The role of 123-I-FP-CIT in the study of serotorinergic system in amyotropy lateral schlerosis: a potential aid in understanding of the etiopathogenesis. Poster Congresso Nazionale AIMN Rimini 2017

Brussow et al. 2021. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic

Shorter et al. 2020. The firsrt psychiatric pandemic: Encephalitis lethargica, 1917–27

Eldeeb et al. 2020. COVID-19 infection may increase the risk of parkinsonism – Remember the Spanish flu?

Badrfam et al. 2020. From encephalitis lethargica to COVID-19: Is there another epidemic ahead?

Kasereka et al. 2020. Neuroinvasive potential of human coronavirus OC43: case report of fatal encephalitis in an immunocompromised host

Almqvist et al. 2020. Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review

Fishman et al. 1985. Infection of the Basal Ganglia by a Murine Coronavirus

St-Jean et al. 2004. Human Respiratory Coronavirus OC43: Genetic Stability and Neuroinvasion

Julien R. St-Jean, Marc Desforges, and Pierre J. Talbot. GENETIC EVOLUTION OF HUMAN CORONAVIRUS OC43 IN NEURAL CELL CULTURE

Arbour et al. 1999. Acute and Persistent Infection of Human Neural Cell Lines by Human Coronavirus OC43

Edwards et al. 2000. Activation of glial cells by human coronavirus OC43 infection

Boucher et al. 2006. Long-term human coronavirus-myelin cross-reactive T-cell clones derived from multiple sclerosis patients

Fazzini et al. 1992. Cerebrospinal Fluid Antibodies to Coronavirus in Patients with Parkinson’s Disease

Vaccini anti-COVID-19 e infarti

Articolo disponibile su **ZeroTalk Italia++**

Più o meno un anno fa iniziai a cercare informazioni circa una possibile correlazione fra vaccinazioni anti-COVID-19 a mRNA e infarti del miocardio, in seguito a 2 casi di STEMI fra i miei assistiti avvenuti uno il giorno dopo la seconda dose (38 anni, senza fattori di rischio coronarico) e l'altro alcuni giorni dopo la terza dose (intorno ai 50 anni di età). Oltre a questi casi avevo notato anche un netto aumento di incidenza di sindromi coronariche acute nel 2021 rispetto agli anni precedenti, praticamente tutti a carico di vaccinati nei 6-7 mesi precedenti (almeno una decina di casi comprendendo anche colleghi e conoscenti contro i circa 2/anno che sono di solito abituato a vedere. In questo computo sono comprese **anche 2 miocarditi, la cui correlazione con i vaccini è nota**).

La prima cosa che trovai cercando informazioni su PubMed furono dei case report (il primo già nel 2020, ma ne vengono pubblicati di nuovi ancora oggi), alcuni con tanto di possibili ipotesi causali:

Maadarani et al. Myocardial infarction post COVID-19 vaccine – coincidence,
Kounis syndrome or other explanation – time will tell

Al-kuraishy et al. Hyperviscosity syndrome in COVID-19 and related vaccines:
exploring of uncertainties (correlazione con la sindrome da ipercoagulabilità data dalla proteina spike, la cui sintesi è indotta dal vaccino)

Huang et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Happened Within
2 Hours after First Dose of COVID-19 Vaccine

Şanc et al. Kounis syndrome associated with BNT162b2, mRNA COVID-19 vaccine
presenting as ST-elevation acute myocardial infarction (la sindrome di

Kounis è un vasospasmo coronarico di tipo allergico che si può avere in seguito alla somministrazione di un farmaco)

Montaseri et al. Stent thrombosis during COVID- 19 pandemic: A case series

Barsha et al. A case of acute encephalopathy and non-ST segment elevation
myocardial infarction following mRNA-1273 vaccination: possible adverse effect?

Fialho et al. Recurrent Kounis syndrome – a life-threatening event after COVID-
19 vaccine administration (in questo caso si ipotizza una sindrome di Kounis alla somministrazione della seconda dose che si è ripresentata alla terza dose)

Kounis et al. Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19
Vaccination: Is Kounis Syndrome the Culprit?

Fearon et al. Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine (la **sindrome *Takotsubo*** è causata da un abnorme risposta del sistema simpatico cardiaco, ad esempio a fronte di eventi stressanti)

Sung et al. Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination

Tajstra et al. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19

Kawamura et al. A case of ST segment elevation myocardial infarction within 24h
of a third dose of COVID-19 mRNA vaccine

Azir et al. STEMI Mimic: Focal Myocarditis in an Adolescent Patient After mRNA

COVID-19 Vaccine. In questo caso uno STEMI (infarto) si è presentato come una miocardite…possibile correlazione fra le due sindromi?

Ovviamente solo dei case report non provano nulla perchè sono un evidenza scientifica molto debole in quanto soggetti ad un sacco di variabili confondenti; tuttavia sono un' "alert" per la comunità scientifica, che così è invogliata ad effettuare ulteriori studi…

Ed infine lo studio più discusso… quello che una volta pubblicato ha scatenato un putiferio sui social!

Sun et al. 2022. Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave (Scientific Report è una rivista Open Access del gruppo editoriale di Nature con IF pari a 4,380…non altissimo ma non certo insignificante)

Questo studio, come potete capire dal titolo, ha suscitato molte risposte accese sia da parte della comunità scientifica sia da parte del mondo politico pro-vaccini, ed in tanti ne hanno chiesto il ritiro per evitare di "indurre il panico"…ecco alcuni esempi:

Posts Distort Questionable Study on COVID-19 Vaccination and EMS Calls (Pubblicato nel sito di un' agenzia di stampa, nessuna peer review)

Florens et al. 2022. Should we publish every correlation during the COVID – 19 pandemic? (pubblicato in preprint, nessuna peer review)

Allo stato attuale Scientific Report ha messo un alert in cima all'articolo ed è in attesa di repliche per decidere sul da farsi.

Quello che possiamo fare ora è discutere insieme le critiche fatte all'articolo di Sun et al. seguendo quanto illustrato dal preprint di Florens et al, in modo da farci comunque un'idea:

1. **Correlazione non significa causalità**. Esiste una correlazione statisticamente significativa fra le morti da annegamento in piscina negli USA ed il numero delle apparizioni di Nicholas Cage nei film per anno…

ma nessuno si sognerebbe di dire per questo che Nicholas Cage è un serial killer! 😀 Semplicemente una correlazione oltre ad essere DIRETTA (la variabile studiata causa l'effetto cercato) può essere anche INVERSA (la variabile studiata è l'effetto mentre il fenomeno cercato è la causa) oppure CASUALE…come nel caso di Nicholas Cage (la correlazione fra i due fenomeni può essere un semplice errore statistico, come può anche esserci una terza variabile non nota che li lega e che è la vera causa di ciò che vediamo nello studio). Perchè una correlazione sia avvalorata come relazione causa-effetto deve essere ipotizzato un possibile meccanismo alla base dell'ipotesi studiata e devono essere escluse eventuali variabili confondenti. Come controcritica a questa argomentazione si può senza dubbio dire che i case report hanno già ipotizzato più meccanismi causali per il fenomeno che stiamo studiando, mentre il discorso dei confondenti è senza dubbio più complicato e lo vedremo nei prossimi punti.

2. **Bassa numerosità!** (l'infarto del miocardio nei giovani è relativamente raro!)
3. **Variazione relativa!** I numeri assoluti sono significativi dal punto di vista clinico?
4. Il **numero di chiamate** ai servizi di emergenza nel **primo anno di pandemia è calato** per la **paura** delle persone di recarsi in Pronto Soccorso
5. Non si è tenuto conto delle **variazioni stagionali e di lungo periodo**
6. **Non** è stato **controllato lo status vaccinale** dei pazienti colpiti
7. **Problemi nell'analisi statistica** e nella scelta del campione (0-39 anni approssimato a 16-39)
8. **Dubbia significatività clinica** (specie **rispetto alla mortalità da COVID-19 risparmiata dal vaccino**). Per la risoluzione di questi ultimi punti (che sono indubbiamente dei veri punti deboli dello studio di Sun et al.), considerando che ho assistito come già detto personalmente a dei possibili effetti avversi da vaccino e considerando le ripetute segnalazioni in letteratura tramite case report non mi limiterei semplicemente a cestinare/censurare il dato raccolto quanto piuttosto a provare/smentire i dati presentati con ulteriori studi, che si potrebbero strutturare così:

1. **Studio caso-controllo** (essendo verosimilmente un fenomeno raro proverei a confrontare un gruppo di malati con una controparte di vaccinati sani per vedere se qualche variabile differisce fra i due gruppi)
2. Studi **post-mortem**
3. **Allungamento dei tempi di Follow-Up degli studi di approvazione dei vaccini**, richiamando i soggetti reclutati in passato per vedere se nell'ultimo anno sono comparsi gli IMA che stiamo cercando (il follow up degli studi di approvazione è durato poche settimane, Sun et al. hanno analizzato più di un anno di dati ed alcune ipotesi eziologiche possono avere tempi di latenza lunghi. Dato che tali studi hanno coinvolto tutta la popolazione israeliana, che è la stessa studiata da Sun et al., sarebbe la prova del 9…)
4. **Analisi di laboratorio** per lo studio della **coagulazione** e dell'**autoimmunità** nei soggetti colpiti
5. **Metodiche di imaging** in vivo nei soggetti colpiti (in particolare proporrei la **CardioMRI** e la **scintigrafia mocardica con MIBG**; quest'ultima per la ricerca di denervazione del sistema simpatico cardiaco da correlare a un'eventuale Takotsubo)

9.La malattia da **COVID-19** può essere essa stessa **causa di patologia ischemica** (anche **cardiaca**) e quindi agire da **confondente** , dato che i casi di COVID-19 da **Omicron** sono stati **molti di più** che dalle varianti precedenti. Per togliersi questo dubbio bisognerebbe controllare se i pazienti al momento del ricovero avessero fatto un tampone molecolare (cosa praticamente sicura) ed escludere dal conteggio i positivi. Per escludere un'eventuale genesi da **Long COVID** cardiaco includerei anche la ricerca di anticorpi anti SARS CoV 2 di antigeni diversi dalla spike.

10.**Impact factor** della rivista relativamente **basso**…. Avrei accettato questa critica se fosse stata fatta su una rivista importante peer reviewed e non su un sito di un agenzia di stampa o su un preprint che

manco sa cosa sia la peer review! 😀 Ad ogni modo c'è da notare come la qualità di **TUTTA la letteratura scientifica negli ultimi anni sia drammaticamente peggiorata**!

1. L'avvento dell'Open Access ha sicuramente garantito più ampia possibilità di consultazione della letteratura scientifica…ma dall'altro lato ha permesso il profilferare di fenomeni senz'altro dannosi come il predatory publishing! (pubblico un articolo se mi paghi, **indipendentemente dalla sua qualità**)
2. Dato il meccanismo della peer review è un meccanismo lento… la pandemia da COVID-19 ha dato grande impulso a metodi alternativi di pubblicazione che hanno il vantaggio di essere molto più rapidi come il **preprint**! (che non è soggetto a peer review ma solo a controllo del sito che li pubblica…ma come affidabilità come siamo messi?)
3. A peggiorare ancora di più le cose molti ricercatori e case farmaceutiche hanno diffuso i loro dati ai **GIORNALI GENERALISTI PRIMA CHE SULLE RIVISTE SCIENTIFICHE!** …sarà sicuramente un metodo molto rapido questo…ma si può definire anche etico? (magari sono gli stessi che si lamentano che un articolo pessimo ma comunque peer reviewed scatena il panico… 😀)
4. …Vogliamo parlare poi delle case farmaceutiche che pubblicano i dati dei loro antivirali SUL LORO SITO WEB prima che su rivista!? (si… mi riferisco a voi care Merck e Pfizer…) Anche Moderna ha pubblicato in anteprima sul suo sito i dati sulla somministrazione pediatrica dei vaccini… (evidentemente gli azionisti contano più della scienza…)

Sinceramente leggendo questi punti avrei serie perplessità a cancellare un articolo come quello di Sun et al che, sebbene di qualità non eccelsa, non sfigura di certo davanti a tanta mxxxa che abbiamo visto negli ultimi anni! (senza contare il fatto che…forse bisognava pensarci prima di pubblicarlo!?) Mi immagino già la reazione dei complottisti quando vedranno questa roba fatta fuori… (forse è meglio evitare una "sindrome del martire!?) Ah già… **ANSA** ha già ben pensato di rendere non più funzionante il link nel suo articolo… (errore 400 portami via! 😀)

PICCOLO ADDENDUM: "MA IO LA DEVO FARE LA QUARTA DOSE? (SENZA ASPETTARE I VACCINI SPECIFICI PER OMICRON)"

Dopo aver fatto leggere questo articolo molti colleghi/pazienti mi hanno fatto una domanda semplice (che forse avrei dovuto in effetti trattare fin da subito! 😀). "**Ma io la devo fare la quarta dose? (senza aspettare i vaccini specifici per omicron)"** Proviamo a rispondere alla luce delle evidenze disponibili… se tu sei un paziente anziano con patologie la risposta è senza dubbio **SI!** in quanto è dimostrato che la quarta dose del vaccino attuale protegge comunque in modo importante dalle forme di malattia più gravi (Magen et al. 2022). Dato che i vaccini attuali sono totalmente inefficaci nell'impedire la trasmissione del virus (Regev-Yochay et al. 2022) io sinceramente sarei invece contrario alla somministrazione agli operatori sanitari in veste di "prevenzione del contagio verso i pazienti" in quanto tale intenzione alla luce della letteratura disponibile appare totalmente antiscientifica! (ovviamente gli operatori fragili o anziani andrebbero invece vaccinati per garantire loro protezione). Anche nei giovani (colpiti in alcuni casi da miocarditi e trombosi…e forse anche da infarti) la vaccinazione potrebbe non essere favorita da un punto di vista del rapporto rischio/beneficio (specie con un virus acclaratamente ormai meno aggressivo e con la protezione già offerta dalle dosi precedenti) anche perchè gli stessi Enti Regolatori ipotizzano anche un possibile calo della risposta immunitaria dopo dosi ripetute (Talha Khan Burki 2022).

Il vero punto critico da chiarire VELOCEMENTE secondo me è uno solo: cosa fare con quelle persone già colpite da miocardite/trombosi da

vaccino? (che sono dimostrate…o anche da infarti vaccino-correlati a questo punto?). I pazienti critici dal punto di vista cardiovascolare infatti sono maggiormente a rischio di malattia grave se contraggono la COVID-19… ma forse sarebbe necessario in questa speciale categoria studiare meglio il rapporto rischio/beneficio rispetto alla vaccinazione (anche perchè in letteratura sono descritti casi di recidive dopo ulteriori dosi di vaccino), potrebbe quindi forse essere una buona idea temporeggiare su questo argomento, tuttavia sia aspettare troppo come anche procedere ad un troppo frettoloso obbligo vaccinale potrebbe essere in ogni caso molto pericoloso, pertanto è bene che la comunità scientifica si esprima velocemente!(almeno per miocarditi e trombosi vaccino-correlate che hanno basi un po' più solide)

Bibliografia aggiuntiva:

Magen et al. 2022. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

Regev-Yochay et al. 2022. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron

Talha Khan Burki 2022. Fourth dose of COVID-19 vaccines in Israel

La Peer to Peer Review può essere un’alternativa migliore della Peer Review?

Articolo originale su zeronet (proxy): **https://0net-preview.com/1F7TpbhQiKbERqvuYm92yg7uapy5Qb7qrD/?Topic:1607112367_15ikhUiQxJkhNQuDUaR1RuUL45p5wq6Wtz/La+Peer+to+Peer+Review+pu+essere+un+alternativa+migliore+della+Peer+Review#Comments**

Articolo originale su zeronet (client): **http://127.0.0.1:43110/1F7TpbhQiKbERqvuYm92yg7uapy5Qb7qrD/?Topic:1607112367_15ikhUiQxJkhNQuDUaR1RuUL45p5wq6Wtz/La+Peer+to+Peer+Review+pu+essere+un+alternativa+migliore+della+Peer+Review#Comments**

In ambito di ricerca scientifica il processo di Peer Review (ovvero Revisione fra Pari) è quel sistema che giudica se una pubblicazione può essere ritenuta valida per essere pubblicata sulle riviste scientifiche. Questo processo, molto lento(spesso richiede anni per essere completato), garantisce la validità scientifica di un lavoro facendo in modo che ogni rivista scientifica faccia controllare ogni articolo che riceve da un pool di altri scienziati esperti dell’argomento (i referree). Solo se i referree sono d’accordo con la tesi proposta da chi scrive l’articolo questo viene pubblicato.

Ricordiamoci che la “bravura” di ogni ricercatore e la qualità di ogni rivista viene valutata con indici numerici basati sul numero e sulla qualità delle pubblicazioni di cui è autore (come l’Impact Factor o l’H Index). Se questi indici hanno un valore basso il ricercatore è di fatto escluso dalla carriera accademica perchè non può più affiliarsi ad un ente di ricerca e ricevere borse di studio e finanziamenti

Questo sistema, seppur molto rodato, però ha una serie di difetti intrinseci:

- la lentezza è un problema se bisogna pubblicare su contesti in rapida evoluzione come il COVID, motivo per cui molti ricercatori a tuttoggi stanno pubblicando molti dei loro lavori sull'argomento in "preprint" su siti come MedRxiv.org o ArXiv.org . Tali siti tuttavia non hanno un sistema di peer review! (c'è solo un pool di esperti interno che controlla i manoscritti a mo di moderatori)
- Le riviste Open Access garantiscono a tutti la possibilità di leggere gli articoli scientifici anche senza pagare costosi abbonamenti o essere affiliati ad enti accademici, tuttavia anche in questo caso alcune riviste di bassa qualità pubblicano praticamente qualunque cosa a patto di ricevere del denaro! (Questo fenomeno è noto come Predatory Publishing. Se volete farvi due risate vi invito a leggere questo articolo: **https://www.hdblog.it/2017/07/24/guerre-stellari-forza-studio-scientifico-falso/**) Queste riviste, non avendo entrate con gli abbonamenti, sopravvivono con i soldi di chi scrive gli articoli. Se sei ricco paghi e pubblichi, altrimenti ti attacchi. Questo, unito al giochino dell'Impact Factor, è una fortissima penalizzazione per molta gente onesta che fa poche pubblicazioni ben fatte ma non può permettersi di pagare per pubblicare della panzane (che poi diventano un danno per tutta la comunità quando vengono citate in altri articoli).
- Un altro problema attuale della Peer Review è l'autoreferenzialità! Chi farebbe pubblicare un articolo scritto da un ente di ricerca rivale? (o non cercherebbe di rubargli i dati?) Siamo sicuri che il referee di turno non abbia conflitti di interesse? (di tipo commerciale o di "amicizie" con gli autori?). Il direttore di una rivista è imparziale quando è il suo gruppo di ricerca a pubblicarci sopra? Siamo sicuri che chi dirige un gruppo di lavoro dia i giusti meriti e demeriti ai suoi collaboratori? E' lui che spesso decide i ruoli di ognuno, come anche i nomi che devono comparire fra gli autori di una pubblicazione. Non sono rari i casi di gente che non ha mai lavorato ad un lavoro ma che compare come autore o di esclusione volontaria di gente meritevole. E' giusto che tutti i

meriti di un lavoro di gruppo siano perlopiù presi dal primo nome di un articolo?
- La Peer to Peer Review (cioè una Peer Review organizzata su sistemi P2P come ZeroNet) a mio parere potrebbe risolvere gran parte di questi problemi:

- Tutti gli articoli ed i dati sarebbero scaricabili liberamente e gratuitamente. Questo eliminerebbe le riviste scientifiche dal ruolo di intermediari lasciando la valutazione dei lavori agli scienziati, eliminando anche vincoli di marketing o editoriali (se un argomento “tira” le riviste scientifiche si comportano come quelle di gossip pubblicando più volentieri, lo stesso se la casa farmaceutica di turno paga sottobanco). Tutto il materiale sarebbe rilasciato in licenze libere e non essendoci costi di gestione si eliminano le barriere economiche alla pubblicazione ed alla consultazione. Inoltre l’accesso libero ai dati sarebbe una garanzia contro plagi e truffe (in quanto tutti i contenuti sono firmati digitalmente e temporalmente, quindi l’autore è univoco e si prende tutte le responsabilità di ciò che pubblica, inoltre se usi i dati creati da altri devi citarli pena smascheramento immediato del plagio). L’accesso ai dati libero inoltre favorirebbe la collaborazione fra enti diversi anzichè lo scontro (ad esempio un ospedale può ottenere i dati dai pazienti ed anonimizzarli mentre un istituto di statistica o anche un singolo individuo può elaborarli indipendentemente, ognuno applicando le sue conoscenze e venendo riconosciuto per il lavoro fatto. Non conta solo il “primo nome”)
- L’anonimato garantito da una piattaforma decentralizzata come questa e da sistemi ad essa integrati come TOR garantirebe libera critica da parte di chiunque ad un lavoro fatto con i piedi o in malafede, senza paura di ripercussioni. Per maggiori informazioni sull’importanza della libera critica nel mondo scientifico abbinata all’utilizzo di TOR si rimanda a questo link: **https://www.wired.it/scienza/lab/2019/10/30/scienza-anonimato-online/**
- Sicuramente un sistema del genere senza alcun controllo sarebbe invaso da teorie antiscientifiche (di fatto è già così, basta

vedere cosa si trova ogni giorno sullo zerotalk internazionale), ma tutto ciò potrebbe a mio avviso essere mitigato da un riconoscimento centralizzato dell'identità degli autori, a cui deve essere associato anche il titolo di studio conseguito (chi pubblica senza averne titolo deve essere scartato). La critica a mio avviso invece DEVE restare anonima per i motivi detti sopra. Nel caso questa sia fatta da chi propone teorie pseudoscientifiche sarà molto divertente lo sbugiardamento annesso, cosa che fra l'altro potrebbe avvicinare gli "esperti" alla gente comune che, demoralizzata ed impaurita, condivide queste teorie.